

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
М.І.ПИРОГОВА

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ЯРЕМЕНКО СЕРГІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК: 616.33.34-002.4-089-053.31

ДИСЕРТАЦІЯ
**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ПОКАЗАННЯ ДО ОПЕРАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ
В НОВОНАРОДЖЕНИХ**

14.01.09 – дитяча хірургія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

С. О. Яременко

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Македонський Ігор Олександрович, доктор медичних
наук, професор

Дніпро — 2019

АНОТАЦІЯ

Яременко С. О. Рання діагностика та показання до оперативного лікування некротичного ентероколіту в новонароджених. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.09 — дитяча хірургія. — Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України», Дніпро, 2019. Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, 2019.

Дисертацію присвячено питанням покращення результатів лікування некротичного ентероколіту у новонароджених шляхом удосконалення методів ранньої діагностики захворювання на основі комплексних клініко-інструментальних досліджень та алгоритму визначення показань до оперативного втручання.

У проспективному контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 146 новонароджених дітей у гестаційному віці 26-36 тижнів з некротичним ентероколітом стадії I–III за класифікацією Bell в модифікації Walsh та Kliegman охарактеризовано діагностичну ефективність та прогностичну цінність комплексного клініко-інструментального обстеження із застосуванням близько-інфрачервоної спектроскопії (БІС) у визначенні показань до хірургічного лікування даної патології.

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування було вивчено перебіг, діагностику та лікування дітей з різними стадіями НЕК, яких було розділено на дві групи:

- першу (групу порівняння), діагностика в якій виконувалася за стандартною методикою, показання для оперативного лікування виставляли після клінічного, ультразвукового, рентгенологічного підтвердження перфорації кишечника, позитивного результату лапароцентезу, кишкової непрохідності на фоні НЕК або ознак некрозу кишечника (n=52);

- другу (дослідну групу), діагностика в якій проводилася за розробленою власною методикою, доповнюючи використання вісцеральної спектрометрії у близько-інфрачервоному спектрі (n=94). Лікувальна тактика цих пацієнтів обиралася індивідуально та базувалася на основі запропонованого діагностично – лікувального алгоритму. Додатково була досліджена група з 15 дітей з наявністю гастро – інтестинальної клінічної симптоматики неможливості ентерального годування. Контрольну групу склали 15 здорових новонароджених без хірургічної патології.

Медіана гестаційного віку новонароджених становила 32 тижні, маси тіла – 2050 г, критичну оцінку за шкалою Апгар на 5-ій хвилині (3 бали) мали 5 дітей (3,4 %), низьку (4-6 балів) – 27,4 % дітей. У 9,6 % новонароджених виявлені вроджені вади серця, у 17,1 % дітей – ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу, у 24,0 % – респіраторний дистрес-синдром. Маніфестація захворювання (НЕК) у більшості дітей (74,0 %) відбувалась через 11-15 діб після народження. На момент надходження до стаціонару 18,5 % дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 41,8 % – на штучному, 22,6 % – на змішаному, 17,1 % глибоко недоношених дітей з низькою масою тіла потребували парентального вигодовування.

Особливостями клінічного перебігу НЕК новонароджених дітей були: пік захворюваності у постконцептуальному віці 30–32 тижні; попри гострий початок захворювання, низька частота гіпертермічного синдрому у неускладнених випадках НЕК (52,1 %); гіперемія та пастозність передньої черевної стінки, зовнішніх статевих органів, посилення венозного малюнку свідчили про наявність запалення всередині черевної порожнини (абсцес, некроз кишечника) та є пізніми проявами НЕК.

У клінічному аспекті чисельність ускладнених форм НЕК у новонароджених складала 28,1 % і характеризувалась тенденцією до зростання у дітей з малою та дуже малою масою тіла ($r=+0,24$; $p<0,01$). Частота ускладнених форм НЕК серед новонароджених з масою тіла 500-999 г складає 42,9 %, з масою 1000-1499 г – 66,7 %, з масою 1500-2499 г і

≥ 2500 г – 16,7 % і 21,4 % від загальної кількості пацієнтів з НЕК з відповідною масою тіла при народженні.

Погіршення загального стану пацієнтів та розвиток ускладнених форм НЕК асоціювалися з наростанням симптомів неможливості ентерального годування (синдромом ентеральної недостатності): застійною зеленню у шлунку (100 %), аускультативним ослабленням перистальтичних шумів кишечника (82,6 %), здуттям (100 %), болючістю та (або) напруженістю живота (100 %). Збільшення обводу живота на 10 мм за період 12 годин від початкових рівнів супроводжувалося клініко-рентгенологічною картиною НЕК III стадії. Найбільш частими рентгенологічними симптомами ускладнених форм НЕК було розширення петель кишечника (100 %), виявлення пневмоперитонеуму (87,0 %), вільної рідини в черевній порожнині (52,2 %) та неперистальтуючої статичної петлі кишечника (56,5 %).

Встановлено, що ішемічно-запальні процеси в стінці кишечника, які не реєструються відомими інструментальними методами дослідженнями, чутливі до виявлення змін насиченості тканин киснем методом БІС, за яким тривале (протягом 4-6 годин) зниження кровотоку на 50 % від референтної норми супроводжується клінічними проявами синдрому ентеральної недостатності. При тривалості ішемії кишкової стінки за даними БІС нижче критичних (0-30 %) понад 4–6 годин виникають незворотні зміни метаболічних процесів на тканинному та клітинному рівнях, що підтверджуються некротичними змінами у кишечнику за даними післяопераційного морфологічного дослідження видалених ділянок кишечника. Виявлено, що показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем у новонароджених (rSO_2) мають зворотний зв'язок зі стадією НЕК ($r=-0,84$; $p<0,001$) та поширеністю ушкодження кишечника ($r=-0,68$; $p<0,01$). Водночас, короткочасне зниження показників БІС не веде до незворотних змін у стінці кишечника, про що свідчить встановлення прямої кореляції між рівнем показників БІС при надходженні пацієнтів з НЕК до клініки та кінцевим результатом лікування ($r=0,63$, $p<0,01$).

Встановлено, що підвищення показників інтраабдомінальної гіпертензії є раннім симптомом прогресування НЕК. Використання абдоміоцентезу з дренаванням черевної порожнини у пацієнтів з ускладненими формами НЕК дозволяє знизити в них прояви інтраабдомінальної гіпертензії та покращити перфузію органів черевної порожнини в період передопераційної підготовки за даними БІС.

В результаті проведеного факторного аналізу встановлено 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 52,68 % варіативності показників (дисперсії) при НЕК у новонароджених дітей, в тому числі дією двох найпотужніших факторів: «морфофункціонального» (рентгенологічні, ультрасонографічні і БІС ознаки НЕК) і «фізикального» (дані об'єктивного обстеження) пояснюється 45,45 % змінності показників.

Запропоновано математичні алгоритми для прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у дітей різного гестаційного віку, клінічна ефективність яких характеризується: специфічністю — 76,4 %; чутливістю — 89,7 %; прогностичною цінністю позитивного результату — 72,9 %; прогностичною цінністю негативного результату — 91,3 %.

Встановлені показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем можуть бути використані для оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечника у новонароджених з НЕК, що дозволяє виявляти ускладнені форми НЕК та прогнозувати перебіг захворювання у новонароджених.

Уточнено патофізіологічні механізми розвитку НЕК у новонароджених та запропоновано послідовний алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який дозволяє на ранніх стадіях діагностувати НЕК, забезпечити неінвазивний метод моніторингу його перебігу, зменшити кількість ускладнень та негативних наслідків НЕК.

Запропонований клініко-інструментальний моніторинг важкості перебігу НЕК у новонародженої дитини дає змогу виявити ішемічні та

некротичні зміни у кишечнику на ранніх стадіях. Застосування запропонованого методу ранньої діагностики НЕК за допомогою БІС та своєчасне хірургічне втручання дозволило знизити летальність при ускладнених формах НЕК з 55,6 % до 21,7 % (на 33,9 %, $p < 0,05$) та кількість післяопераційних ускладнень з 84,6 % до 47,4 % (на 37,2 %, $p < 0,05$).

Ключові слова: діти, новонароджений, некротичний ентероколіт, діагностика, лікування, хірургія.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Македонський І. О. Наш досвід лікувань новонароджених з вадами розвитку та захворюваннями кишечного тракту / І. О. Македонський, Ю. О. Яременко, Л. С. Самоваров, С. О. Яременко // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, Ч. 2. — С. 19–21.

2. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт новонароджених (аналіз 188 випадків) / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров, Ю. О. Яременко, В. І. Сушко // Медичні перспективи — 2013. — Т. 18, № 3, Ч. 2. — С. 139–142.

3. Македонський І. О. Диференційний підхід до стомування кишечника у новонароджених з некротичним ентероколітом і вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, ускладнення кишкових стом / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров, О. А. Романенко, Ю. О. Яременко // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 57–64.

4. Яременко С. О. Близько-інфрачервона спектроскопія у диференційній діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених, спонтанної перфорації кишечника та вродженої кишкової непрохідності / С. О. Яременко // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 144, № 2. — 2018.— С. 257–260.

5. Македонський І. О. Можливості вісцеральної спектроскопії у близько-інфрачервоному діапазоні у діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 145, № 3. — С. 141–144.

6. Македонский И. А. Скрининговые неинвазивные методы диагностики и мониторинг течения некротизирующего энтероколита новорожденных / И. А. Македонский, С. А. Яременко // Медицинские новости. — 2018. — Т. 290, № 11. — С. 77–80.

7. Македонський І. О. Визначення діагностичної цінності ранніх симптомів у прогнозуванні перебігу некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку / І. О. Македонський, С. О. Яременко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 23–30.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Македонський І. О. Можливості інструментальних методів дослідження у діагностиці некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов // XXIII з'їзд хірургів України : матеріали з'їзду. — Київ, 21–23 жовтня 2015 р. — Київ, 2015. — С. 445–446.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

9. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт у новонароджених / І. О. Македонський, В. І. Сушко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов, Ю. О. Яременко, С. О. Яременко // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, Ч. 2. — С. 62–64.

10. Македонський І. О. Сучасні можливості діагностики та хірургічного лікування некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2015. — Т. 5, № 3. — С. 116–127.

11. Патент № 116688, Україна, МПК А61В 5/00. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника. Македонський І. О., Яременко С. О., Романенко О. А. ; власники Македонський І. О., Яременко С. О., Романенко О. А. З. № u 2017100035 від 03.01.2017, Опубл. 25.05.2017. Бюл. № 10.

ANNOTATION

Yaremenko S. O. Early diagnostics and indications for operational threatment of necrotizing enterocolitis in newborns. — Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the candidate degree of Medicine in the specialty 14.01.09 — pediatric surgery. — State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, 2019. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2019.

The dissertation is devoted to improving the results of treatment of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns by providing the methods of early diagnostics of the disease on the basis of complex clinical and instrumental examination and improving the algorithm for determining of indications for surgical intervention.

In a prospective, controlled, randomized clinical trial of 146 newborns in gestational age 26-36 weeks with necrotizing enterocolitis in stage I-III according to the Bell classification in the Walsh and Kliegman modifications, the diagnostic efficacy and prognostic value of a complex clinical and instrumental investigation using near-infrared spectroscopy (NIRS) in determining the indications for surgical treatment of this pathology.

In order to evaluate the effectiveness of the treatment methods, children with different stages of the NEC were studied. All the patients were divided into two groups:

- the first (comparison) group, patients with NEC, who received traditional treatment, indications for surgical treatment were exhibited after clinical, ultrasound, X-ray confirmation of perforation of the intestine, positive result of laparocentesis, intestinal obstruction on the background of NEC or signs of intestinal necrosis (n = 52);

- the second (investigative) group, patients with NEC, which were investigated and treated by own methodology, which included the use of visceral spectrometry in the near-infrared spectrum. The therapeutic tactic of these patients was selected individually and based on the proposed diagnostic and therapeutic algorithm (n = 94).

- The control group consisted of 15 healthy newborns without surgical pathology.

The median of the gestational age of newborns was 32 weeks, body weight - 2050 g, Apgar score on the 5 th minute (3 points) had 5 newborns (3.4 %), low (4-6 points) - 27,4 % of newborns. In 9.6 % of newborns, congenital heart defects were diagnosed, in 17.1 % of children had hypoxic-ischemic central nervous system damage, and 24.0 % had respiratory distress syndrome. The manifestation of the disease (NEC) in majority of newborns (74.0 %) occurred on day 11-15 after birth. At the time of admission to the hospital, 18.5 % of the children were breastfed, 41.8 % - on formula feeding, 22.6 % - on mixed feeding, and 17.1 % of VLBW newborns needed parental feeding.

Features of clinical manifestation of NEC were: peak of incidence in postconceptual age 30-32 weeks; despite the acute onset of the disease, the low frequency of hyperthermia in uncomplicated cases of NEC (52.1 %); hyperemia and edema of the anterior abdominal wall, external genitalia, increased venous pattern indicating the presence of inflammation within the abdominal cavity (abscess, intestinal necrosis), which were the late manifestations of the NEC.

In the clinical aspect, the number of complicated forms of NEC in newborns were 28.1 % and were increased in children with a low and very low body weight ($r=+0.24$; $p < 0.01$). The frequency of complicated forms of NEC among newborns

with a weight of 500-999 g were 42.9 %, with a weight of 1000-1499 g - 66.7 %, with a weight of 1500-2499 g and ≥ 2500 g - 16.7 % and 21.4 % of the total number of patients with NEC with the corresponding body weight at birth.

The deterioration of the general condition of patients and the development of complicated forms of NEC was associated with an increase of symptoms of the inability of enteral feeding (enteral insufficiency syndrome): gastroparesis (100 %), weakening of bowel peristaltic (82.6 %), bloating (100 %), and (or) tightness of the abdomen (100 %). An increase in the abdominal circumference of 10 mm for a period of 12 hours from the baseline levels was accompanied by a clinical and radiological picture of the NEC III stage. The most common X-ray symptoms of the complicated forms of NEC were the expansion of the intestinal loops (100 %), the detection of pneumoperitoneum (87.0 %), the free fluid in the abdominal cavity (52.2 %), and the non-peristaltic static bowel loop (56.5 %).

It has been established that ischemic-inflammatory processes in the intestine wall which were not registered by traditional instrumental diagnostic methods were sensitive to the detection of blood circulation changes by the NIRS method. According to NIRS examination, prolonged (within 4-6 hours) reduction of blood flow by 50 % from the reference norm is accompanied by clinical manifestations of the syndrome of enteral insufficiency. With the duration of ischemia of the intestinal wall, according to the NIRS below the critical level (0-30 %) over 4-6 hours, there were irreversible changes in metabolic processes at the tissue and cellular levels, which were confirmed by postoperative morphological study of the removed intestinal material. It was found that level of visceral regional oxygen saturation of intestinal tissues in newborns (rSO_2) have an correlative relationship with the NEC stage ($r = -0.84$; $p < 0.001$) and the prevalence of bowel damage ($r = -0.68$; $p < 0.01$). At the same time, the short-term reduction of the NIRS level does not lead to irreversible changes in the intestinal wall, as evidenced by the establishment of a direct correlation between the level of NIRS indicators when patients with NEC arrive at the clinic and the end result of treatment ($r = 0.63$, $p < 0.01$).

It has been established that an increase in the incidence of intra-abdominal hypertension is an early symptom of the progression of NEC. The use of abdominocentesis with drainage of the abdominal cavity in patients with complicated forms of NEC can reduce their manifestations of intra-abdominal hypertension and improve perfusion of the abdominal cavity during preoperative preparation according to the NIRS.

As a result of the conducted factor analysis, 4 main factors were identified, the joint action of which explains 52.68 % of variability of indicators (dispersion) in NEC in newborns, including the effect of two most powerful factors: "morphofunctional" (X-ray, ultrasonographic, and NIRS signs of NEC), and "Physical" (objective survey data) accounts for 45.45 % of the variability of the indicators.

The mathematical algorithms for prediction of the severity of the NEC course and the optimization of surgical intervention in children of different gestational age, the clinical effectiveness of which is characterized by: specificity - 76,4 %; sensitivity - 89,7 %; prognostic value of a positive result - 72.9 %; prognostic value of negative result - 91,3 %.

Established visceral regional viscosity indices of oxygen intestinal tissues can be used to assess the degree and prevalence of intestinal damage in newborns with NEC, which allows to optimize the treatment strategy of such patients and predict the course of NEC in newborns.

The pathophysiological mechanisms of development of NEC in newborns are specified and a consistent algorithm of treatment and diagnostic measures is proposed, which allows to diagnose NEC at the earliest stages and monitor its progressing in a non-invasive manner, to reduce the number of complications and negative consequences of the NEC.

The proposed clinical and instrumental monitoring of the severity of the NEC in newborns allows the detection of ischemic and necrotic damage in the intestine in the early stages. The application of the proposed method of early diagnosis of NEC with the use of NIRS and timely surgical intervention allowed

reducing mortality in complicated forms of NEC from 55.6 % to 21.7 % (by 33.9 %, $p < 0.05$) and the number of postoperative complications from 84.6 % to 47.4 % (by 37.2 %, $p < 0.05$).

Key words: children, newborn, necrotizing enterocolitis, diagnosis, treatment, surgery.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез некротичного ентероколіту новонароджених дітей.....	23
1.2 Сучасні можливості діагностики некротичного ентероколіту новонароджених дітей.....	25
1.3 Сучасні підходи до консервативного та оперативного лікування некротичного ентероколіту новонароджених дітей.....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1 Дизайн дослідження	52
2.2 Загальна і клінічна характеристика контингенту	52
2.3 Методи дослідження.....	62
РОЗДІЛ 3. ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕКРОТИЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ	77
3.1 Особливості клінічного перебігу та оцінка провідних симптомів некротичного ентероколіту у новонароджених дітей.....	77
3.2 Результати інструментальної діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених дітей з різним перебігом захворювання	82
3.2.1 Результати рентгенологічної діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених	82
3.2.2 Результати ультразвукової діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених	86
3.2.3 Особливості мезентеріальної гемодинаміки у новонароджених дітей з некротичним ентероколітом на різних стадіях захворювання.....	87

РОЗДІЛ 4. БЛИЗЬКО - ІНФРАЧЕРВОНА СПЕКТРОСКОПІЯ У ДІАГНОСТИЦІ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ЙОГО ПЕРЕБІГУ	91
РОЗДІЛ 5. ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НЕКРОТИЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ	108
5.1 Встановлення ранніх критеріїв хірургічної стадії некротичного ентероколіту новонароджених дітей та визначення показань до оперативного втручання.....	108
5.2 Морфо-функціональні особливості кишки при хірургічній стадії некротичного ентероколіту у новонароджених дітей.....	114
5.3 Оцінка результатів лікування пацієнтів з некротичним ентероколітом.....	116
РОЗДІЛ 6. ЛОГІКО-СТАТИСТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ ОЦІНКИ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	121
6.1 Логіко-статистичне обґрунтування удосконалення прогностичної оцінки важкості перебігу некротичного ентероколіту та оптимізації хірургічного втручання у новонароджених дітей.....	121
6.2 Алгоритм дій лікаря-хірурга при виявленні некротичного ентероколіту у новонародженої дитини.....	132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	137
ВИСНОВКИ.....	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	148
ДОДАТКИ	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБТ	— антибактеріальна терапія
A-rSO ₂	— абдомінальна (вісцеральна) регіонарна насиченість тканин киснем
A-rSO ₂ -1/	— печінкова (1) / кишкова (2) абдомінальна (вісцеральна)
A-rSO ₂ -2	регіонарна насиченість тканин киснем
БІС (NIRS)	— близько-інфрачервона спектроскопія (near-infrared spectroscopy)
ДММТ	— дуже мала маса тіла
КЛС	— кислотно-лужний стан
НЕК	— некротичний ентероколіт
ОЧП	— органи черевної порожнини
СПК	— спонтанна перфорація кишечника
СПОН	— синдром поліорганної недостатності
ТКФ	— двосторонній точний критерій Фішера
УЗД	— ультразвукове дослідження
ФАТ	— фактор активації тромбоцитів
Ц-rSO ₂	— церебральна регіонарна насиченість тканин киснем
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів
СРБ	— С-реактивний білок
ФЕКТ (FTOE)	— фракційна екстракція кисню тканинами, fractional tissue oxygen extraction
LL-37	— кателіцидін
rSO ₂	— регіонарна насиченість тканин киснем
SCOR	— splanchnic-cerebro oxygenation ratio, вісцерально-церебральний коефіцієнт оксигенації

ВСТУП

Актуальність теми

Некротичний ентероколіт новонароджених (НЕК) — набуте загрозливе для життя запальне захворювання кишечника переважно новонароджених з гестаційним віком менше 32 тижнів, яке проявляється різними клінічними проявами пошкодження кишечника, від запалення до розвитку некрозу та перфорацій (Downard C.D., 2012; Müller M.J., 2016).

Хоча за останні десятиліття частота НЕК дещо знизилася, несприятливі результати лікування ускладнених форм залишаються на стабільно високому рівні (Горбатюк О.М., 2013; Thyoka M., 2012; Robinson J.R., 2017). З клінічної точки зору, НЕК має перебіг як в легкій, так і у важкій формах з ускладненнями у вигляді некрозу кишкової стінки, перитоніту, сепсису, розвиток яких зумовлює високу летальність (Gilfillan M., 2016, Gilfillan M., 2017).

Незважаючи на поліпшення у діагностиці та лікуванні цієї патології, пов'язана з нею захворюваність та смертність пацієнтів залишаються високими. За даними закордонних авторів, летальність серед оперованих новонароджених з НЕК складає від 18–40 %, досягаючи при розповсюджених некрозах кишечника 95-100 % (Аверін В.І., 2013; Мавропуло Т.К., 2018; Fitzgibbons S.C., 2009; Mitchel K., 2014; Samuels N., 2016).

Найбільш важливими діагностичними проблемами НЕК є низька діагностична значимість клінічних, інструментальних та рентгенологічних ознак на ранніх стадіях захворювання, що є основними у діагностиці цього захворювання, відсутність адекватних біомаркерів чи діагностичних засобів, які допомагають визначити стадію захворювання, поширення ураження кишечника або диференціювати НЕК від інших клінічно схожих станів та прогнозувати його перебіг (Мавропуло Т.К., 2018; Gilfillan M., 2017; Gephart S.M., 2018; Santos I.G.G., 2018). Відсутність чітких ранніх критеріїв необоротних некротичних змін кишечника, при яких необхідно проводити

оперативне втручання, робить необхідним пошук високоспецифічних та чутливих методів діагностики НЕК.

НЕК характеризується виразним запаленням та некрозом стінки кишечника у новонароджених. Одним з методів оцінки життєздатності та розповсюдження ураження кишечника є візуальна оцінка або застосування лазерної доплерівської флуометрії під час проведення лапароскопії чи лапаротомії, проведення діагностичної лапароскопії (Макарова М.О., 2015; Переяслов А.А., 2017; Шевченко О.М., 2018; Numanoglu A., 2010; Smith J., 2013). Недоліками цих методів є їх травматичність та інвазивність, особливо коли треба оцінювати життєздатність та розповсюдження ураження кишечника через певний проміжок часу повторно у пацієнтів у критичному стані.

На кінцевий результат захворювання значно впливає розвиток сепсису та поліорганної недостатності, які виникають у значній кількості новонароджених з ускладненими формами НЕК (Даміров О.Н., 2015). Питання строків консервативної терапії, об'єму передопераційної підготовки, термінів, методів та обсягу оперативного втручання пацієнтів з ускладненими формами НЕК залишаються дискусійними серед дитячих хірургів (Иванов В.В., 2003; Kastenberg Z.J., 2013; Hull M.A., 2014; Robinson J.R., 2017). Серед дослідників триває пошук методів ранньої діагностики необоротних некротичних змін у кишечнику новонароджених з НЕК, що дозволить виконання оперативного лікування до розвитку перфорації кишечника (Горбатюк О.М., 2013; Переяслов А.А., 2017; Eaton S., 2017).

Вивчення показників регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем може допомогти у неінвазивній діагностиці ступеня та розповсюженості ураження кишечника, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні перебігу НЕК у новонароджених (Fortune P.M., 2001; Petrova A., 2010; Sood B.G., 2014; Akotia D.H., 2016). Проте відсутні дані щодо використання показників регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем при ускладнених формах НЕК.

Все викладене вище свідчить про ряд невирішених питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність, спонукаючи до пошуку методів ранньої діагностики ускладнених форм НЕК та прогнозування перебігу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Оперативне лікування та реабілітація дітей з хірургічною патологією і вадами розвитку» (держ. реєстраційний номер 0113U007652) кафедри дитячої хірургії Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи, виконав більшість фрагментів, присвячених удосконаленню ранньої діагностики та визначенню показань до оперативного лікування некротичного ентероколіту в новонароджених дітей, брав участь у впровадженні та апробації отриманих результатів дослідження.

Мета дослідження — покращити результати лікування некротичного ентероколіту у новонароджених шляхом удосконалення методів ранньої діагностики захворювання на основі комплексних клініко-інструментальних досліджень та алгоритму визначення показань до оперативного втручання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити причини летальності та несприятливих результатів лікування пацієнтів з НЕК.
2. Визначити особливості перебігу НЕК у новонароджених дітей в динаміці хірургічного лікування і подальшого медичного супроводу.
3. Дослідити вісцеральну насиченість тканин киснем методом близько-інфрачервоної спектроскопії у новонароджених різного гестаційного віку з НЕК у зіставленні з динамікою клінічних проявів.
4. З'ясувати особливості кількісно-просторової організації структурних елементів стінки кишки при НЕК III-Б стадії у зіставленні з динамікою клінічних проявів перебігу захворювання і показниками вісцеральної насиченості тканин киснем.

5. Надати клініко-статистичне обґрунтування удосконаленню прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК у новонароджених дітей та оптимізації його хірургічного лікування.

6. Оцінити вплив розроблених способів прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у новонароджених дітей з НЕК на показники летальності та несприятливих результатів лікування.

Об'єкт дослідження: перебіг НЕК у новонароджених різного гестаційного віку.

Предмет дослідження: клінічна симптоматика, ультразвукові зміни мезентеріальної гемодинаміки у новонароджених з НЕК, показники регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем, лабораторні (біохімічні) зміни, морфологічні зміни кишечника пацієнтів з НЕК III-Б стадії.

Методи дослідження: антропометричний – для оцінки динаміки змін в процесі лікування; клінічні методи дослідження, біохімічні дослідження крові – для визначення стадії, ступеня тяжкості та динаміки перебігу захворювання; цитоскопічний та мікробіологічний метод – для визначення спектра збудників та чутливості їх до антибіотиків та антисептиків; променеві методи діагностики (ультразвуковий, рентгенологічний) – для підтвердження діагнозу некротичного ентероколіту; близько-інфрачервона спектроскопія – для оцінки стадії захворювання та ступеню ураження кишечника; патогістологічні – для вивчення морфологічних змін тканин кишечника ускладнених форм некротичного ентероколіту; статистичні методи, які забезпечили достовірність отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше досліджено показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин киснем у новонароджених з НЕК, вивчено динаміку змін при різних стадіях НЕК. Встановлено, що показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин киснем у доношених та недоношених новонароджених змінюються при виникненні та прогресуванні НЕК і можуть бути використані для оцінки вираженості ушкодження кишечника та масштабів розповсюдження

запального процесу в кишечнику при НЕК.

Розширено знання про патогенез НЕК. Встановлено, що зниження показників вісцеральної регіонарної насиченості тканин киснем у новонароджених з НЕК прямо корелює зі стадіями захворювання, що дало змогу визначити стадійність перебігу НЕК та запропонувати новий алгоритм його діагностики та лікування. Доведено, що низькі середні показники вісцеральної абдомінальної регіонарної насиченості тканин киснем (менше, ніж 45 % від референтних) у новонароджених 1–7 діб життя дозволяє віднести їх до групи ризику розвитку ускладненого НЕК.

Запропоновано алгоритм дій, що дозволяє диференційно підійти до методів та термінів хірургічного лікування новонароджених з НЕК та прогнозування перебігу захворювання. Обґрунтовано необхідність короткотривалої передопераційної підготовки та раннього оперативного втручання у пацієнтів з прогресивним перебігом НЕК.

Розроблено прогностичну модель оцінки ефективності хірургічного лікування НЕК у дітей та досліджено параметри її клінічної цінності.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлені показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем можуть бути використані для диференційної діагностики НЕК, оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечника у новонароджених з НЕК, що дозволяє оптимізувати тактику лікування таких пацієнтів та прогнозувати перебіг НЕК у новонароджених. Уточнені патофізіологічні механізми розвитку НЕК у новонароджених та запропоновано послідовний алгоритм лікувально-діагностичних заходів.

Запропонований діагностичний алгоритм дозволяє на ранніх стадіях діагностувати НЕК, забезпечити неінвазивний метод моніторингу його перебігу, зменшити кількість ускладнень та негативних наслідків НЕК.

Розроблені прогностичні засоби відкривають можливості подальшого удосконалення хірургічного лікування НЕК у новонароджених.

Отримані результати впроваджено в навчальний процес, медичну

практику та наукову діяльність кафедри хірургії за фахом «дитяча хірургія» Дніпропетровського медичного інституту традиційної та нетрадиційної медицини МОН України, а також у практичну роботу закладів охорони здоров'я КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР», КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР» м. Дніпро, КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», КЗ «Криворізький перинатальний центр зі стаціонаром» КМР», КЗ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР» , що підтверджено відповідними актами впровадження (усього 5 актів).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особисто виконаним дослідженням здобувача, який провів патентно-інформаційний пошук і аналіз літератури за темою дослідження, визначив практичні напрямки, мету та завдання дослідження. Усі клінічні дослідження виконані особисто та за участю дисертанта, відпрацьовані методики обстеження до, під час та після закінчення лікування, самостійно проліковано 28 дітей, хворих на НЕК, та 66 дітей перебували під наглядом. Автором особисто проведено узагальнення отриманих результатів, їх аналіз та статистична обробка, підготовлено доповіді і публікації наукових результатів дослідження, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наукових форумах: науково-практичній конференції «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії» (м. Дніпропетровськ, листопад 2013 р.), XXIII Всеукраїнському з'їзді хірургів (м. Київ, квітень 2015 р.), XVI Європейському конгресі дитячих хірургів (м. Любляна, Словенія, червень 2015 р.), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю мінімально – інвазивної хірургії та урології в дитячому віці (м. Київ, квітень 2016 р.), VIII міжнародному практичному курсі фетальної та неонатальної ендоскопічної хірургії (м. Брага, Португалія, вересень 2016 р.), XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з

дня народження академіка О.О. Шалімова (м. Київ, вересень 2018 р.), засіданнях асоціації дитячих хірургів Дніпропетровської області у 2015–2019 рр.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з них 7 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень (1 у закордонному журналі, індексованому міжнародними наукометричними базами, 1 в моноавторстві), 3 тез доповідей. Новітні положення захищено 1 патентом України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Рукопис дисертації викладено українською мовою на 179 сторінках комп'ютерного тексту (основна частина дисертації становить 147 сторінок машинопису), містить вступ, огляд літератури, розділ «Матеріал і методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, який нараховує 157 літературних джерел (у тому числі 37 кирилицею, 120 латиницею). Дисертацію ілюстровано 29 таблицями та 33 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез некротичного ентероколіту новонароджених дітей

Швидкий розвиток неонатології та інтенсивної терапії новонароджених останніми роками зробив можливим виживання дітей, які народилися глибоко недоношеними, перенесли інтранатально гіпоксію, мають ознаки внутрішньоутробного або інтранатального інфікування, а також, дітей, народжених з важкими вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту або серцево-судинної системи [1–3].

Відомо, що некротичний ентероколіт новонароджених є одним з найбільш поширених набутих захворювань шлунково-кишкового тракту у недоношених новонароджених відділень інтенсивної терапії, яке в ряду випадків вимагає термінового оперативного втручання [4]. Захворюваність на НЕК знаходиться у зворотній залежності від гестаційного віку і діагностується у 4–11 % недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ): у 11,5 % з масою при народженні 401–750 г, у 9 % — з масою 751–1000 г, у 6 % — з масою 1001–1250 г, у 4 % — з масою 1251–1500 г [5–7]. З клінічної точки зору, НЕК має перебіг як в легкій формі, так і у важкій формі з ускладненнями у вигляді некрозу кишкової стінки, перитоніту, сепсису, що зумовлює високу летальність [2, 8, 9]. Досягнення акушерської та неонатальної допомоги покращили показники виживаємості передчасно народжених новонароджених, а в міру збільшення народження недоношених дітей з ДММТ, які виживають в неонатальний період, небезпека розвитку НЕК у них збільшується [10].

В державах з низьким рівнем народжуваності недоношених дітей (Японії, Швейцарії) НЕК зустрічається рідше — з частотою 2,1 % серед усіх

дітей, які надійшли у неонатологічні відділення інтенсивної терапії [11].

Незважаючи на досягнення в неонатальній інтенсивній терапії та збільшення загальної виживаємості недоношених новонароджених у критичному стані, актуальність вивчення НЕК обумовлена тим, що, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, залишається високою летальність серед оперованих новонароджених від 18 до 40 %, а при тотальних некрозах кишечника досягає 90–100 % [4, 12–15]. Успіх лікування дітей з НЕК здебільшого залежить не тільки від наявності супутньої патології, а й від раннього діагностування та адекватного лікування ускладнених форм [16].

На сьогоднішній день виконано багато досліджень для розуміння виникнення НЕК, але етіологія та патогенез його повністю досі не зрозумілі [5, 17].

За теорією Santulli, НЕК виникає за наявності щонайменше двох з трьох факторів: кишкової ішемії, колонізації кишечника патогенною флорою, і надлишку білка в просвіті кишечника, що пов'язано з початком годування [18].

Більшість дослідників вказують на сукупності факторів ризику у розвитку НЕК, серед яких: асфіксія при народженні, недоношеність, вроджені вади розвитку серця та ШКТ, раннє ентеральне годування штучними сумішами, бактеріальна інфекція, розлади імунної системи, гіпоксія [1, 8, 19, 20].

В розумінні патофізіології розвитку НЕК прийнято вважати мультифакторіальну природу ушкодження кишечника з розвитком надмірної запальної реакції в стінці кишечника у відповідь на кишкову ішемію [21]. Природа цієї ішемії добре не вивчена і може бути різною в залежності від постраждалих дітей [22]. Це може бути ішемічний інсульт, пов'язаний з вродженою вагою серця, інфекційний інсульт, пов'язаний з аномальною колонізацією бактерій або інсульт, пов'язаний з початком годування чи відсутності ентерального годування, чи просто реакція на транслокацію нормальної бактеріальної флори у генетично детермінованих дітей. Всі ці

інсульту призводять до ушкодження кишкового епітеліального бар'єру з наступною транслокацією бактерій і розвитком надмірної імунної відповіді в незрілому кишечнику і імунній системі [23, 24]. Кінцевим результатом є активація каскаду імунної системи і звільнення прозапальних цитокінів, що призводить до розповсюдженої детермінованої запальної відповіді [14, 15, 25].

Одне з провідних місць у розвитку НЕК займає імунний дефіцит дітей з низьким гестаційним віком (менше 31 неділь гестації) на фоні стресу [26–28].

Останніми роками в окрему нозологічну форму від НЕК відмежовано та виділено спонтанну (локальну) перфорацію кишечника, причини, клінічні прояви та способи лікування, а також результати лікування, івалідація та смертність якої значно відрізняються від НЕК [1]. Також виділяють НЕК після проведення гемотрансфузій (розвивається в перші 48 годин після переливання еритроцитів), НЕК, пов'язаний з непереносимістю білків коров'ячого молока (симптоми НЕК зникають протягом 48–72 годин після відміни харчування сумішшю, що містить такі білки), НЕК після перенесеного гастроентерошизису, НЕК на фоні сепсису (коли із крові та абдомінального ексудату виділяється одна культура мікроорганізму) [29, 30].

На сьогодні одним з провідних патофізіологічних механізмів розвитку НЕК вважають пошкодження кишечника як наслідок надмірної імунної відповіді на колонізацію кишкової мікрофлори [31–34].

1.2 Сучасні можливості діагностики некротичного ентероколіту новонароджених дітей

Діагностичні критерії НЕК базуються на загально клінічних, лабораторних, та інструментальних методах дослідження. Клінічна діагностика базується на симптомах, що включені у критерії діагностики ступенів важкості НЕК [11].

Першою класифікацією, що враховує ступінь системних, кишкових та рентгенологічних ознак за стадіями НЕК запропонував Bell зі співавторами (1978 р.) [35].

У вітчизняній практиці виділяють 4 стадії НЕК. Відмінністю від класифікації Бела є виділення стадії продромального періоду хвороби, коли немає ще достовірних ознак НЕК. Хоча запропоновані критерії досить суб'єктивні і неспецифічні, але саме виділення цієї стадії знижує ризик несвоєчасної діагностики і дозволяє вчасно почати адекватну терапію хворого. Іноді діагностування стадії I НЕК є результатом гіпердіагностики, тобто випадки, масковані під НЕК, коли вони не є НЕК. Тим не менш, такі пацієнти потребують більшої уваги та динамічного спостереження. У світовій практиці найбільш розповсюджена класифікація, що враховує стадійні зміни загально клінічних, гастроентерологічних і рентгенологічних симптомів [11,36]. Ця класифікація є модифікованою класифікацією Белла, але кожна стадія розбита на дві під категорії, щоб краще розрізнити більш м'який і більш важкий перебіг захворювання (табл. 1.1) [37].

За перебігом захворювання Караваєва С. А. (2002 р.) виділяє блискавичну, гостру чи підгостру форми НЕК [3].

В залежності від розповсюдженості ураження кишечника деякі автори виділяють такі форми НЕК: локальну форму — ураження обмежено невеликою ділянкою кишки; мультисегментарну форму — уражено кілька ділянок кишки; субтотальну та тотальну форму НЕК (паннекрроз) [11].

Клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, визначенням гематокриту та кількості тромбоцитів, якщо клінічний стан пацієнта погіршується, виконують кожні 6–8 годин. На початку захворювання у деяких пацієнтів рівень лейкоцитів може відповідати віковій нормі, а в прогресуючих стадіях у частини дітей відзначають зниження числа лейкоцитів, що є поганою прогностичною ознакою [38–40].

Гострий перебіг НЕК частіше асоціюється з тромбоцитопенією (<100000/мкл) — у 50 % випадків. Тромбоцитопенія може бути реакцією на

грамнегативні мікроорганізми й ендотоксини.

Таблиця 1.1

**Класифікація некротичного ентероколіту
(за Walsh M., Kleigman R., 1986)**

Стадії перебігу НЕК		Симптоми		
		Загальні	З боку ШКТ	Рентгенологічні
Підозрюваний НЕК	1А	Нестійка температура тіла, апное, брадикардія, млявість	Незначне здуття живота	Кишкові петлі звичайні або розширені, можлива, поява горизонтальних рівнів рідини
	1Б	Ті ж	Ті ж + домішок крові у калі	Ті ж
Явний НЕК	2А зворотна стадія	Ті ж	Ті ж + парез кишечника з або без реакції на пальпацію живота	Розширення кишкових петель с численними горизонтальними рівнями, пневматоз кишкової стінки
	2Б незворот на стадія	Ті ж + помірно виражений ацидоз і тромбоцитопенія	Ті ж	Ті ж + газ у ворітній вені, асцит
Прогресуючий НЕК	3А Загроза перфорації	Ті ж + змішаний ацидоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, артеріальна гіпотензія, коагуляційні порушення	Розлитий перитоніт, різке здуття живота, кроваві випорожнення, парез кишечника з реакцією на пальпацію живота	Розширення кишкових петель, численні горизонтальні рівні пневматоз кишкової стінки, газ в ворітній вені, виражений асцит.
	3Б НЕК з перфорацією	Ті ж + ДВЗ синдром	Разлитий перитоніт, різке здуття живота, кроваві випорожнення, парез кишечника з реакцією на пальпацію живота	Розширення кишкових петель, численні горизонтальні рівні, пневматоз кишкової стінки, газ в ворітній вені, виражений асцит, пневмоперитонеум.

Зниження числа тромбоцитів частіше зумовлене їх прискороною периферичною деструкцією, а не зменшенням продукції. Коагулопатія споживання характеризується тяжкою тромбоцитопенією, подовженням протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу, зниженням фібриногену і збільшенням концентрації продуктів деградації фібрину. Раптове зниження тромбоцитів при загальній негативній динаміці стану пацієнта протягом 6–8 годин відповідає розвитку некрозу кишечника [41].

Для кислотно-лужного стану (КЛС) крові характерний ацидоз, який на початкових стадіях хвороби має змішаний характер. Метаболічний ацидоз, що зберігається більше ніж 4 години на тлі інтенсивної терапії, є ознакою погіршення і, як правило, свідчить про розвиток некрозу кишечника, сепсису [42]. Дослідження газів артеріальної крові може допомогти у визначенні потреби в респіраторній підтримці (гіповентиляцію й апное часто спостерігають при НЕК). Лактат-ацидоз зі зниженням серцевого викиду є відображенням недостатньої перфузії периферичних тканин. Дослідження електролітів (Na^+ , K^+ , і Cl^-) необхідне для первинного оцінювання, а потім через 6 годин залежно від гостроти стану пацієнта. Гостра гіпонатріємія є тривожною ознакою (ознака капілярного витоку в «третьій простір»). Залежно від віку дитини та режиму харчування базовий рівень Na^+ може зменшуватись. Різке зниження менше 130 мг/хв/л має викликати тривогу. Рівень глюкози зазвичай має тенденцію до підвищення на ранніх стадіях і нестабільність показників пізніше. Метаболічний ацидоз — низький вміст бікарбонату сироватки (<20) у дитини з раніше нормальним КЛС є поганою ознакою, що вказує на недостатню перфузію тканин і некроз тканин. Зниження толерантності до лактози, особливо у недоношених дітей, є прогностично несприятливою ознакою — підвищення цього показника передуює розвитку НЕК за 1–4 дні. Аналіз артеріальної крові — зручний спосіб одночасно одержувати культуру крові, клінічний аналіз крові, електроліти сироватки й аналіз артеріальної крові на гази для первинного

оцінювання (але венозну кров краще брати для визначення бактеріємії, ніж артеріальну). Залежно від гостроти хвороби рекомендоване введення периферичного внутрішньоартеріального катетера, тоді як периферична перфузія і внутрішньосудинний об'єм, як і раніше, знаходяться в межах норми. Цей периферичний внутрішньоартеріальний катетер полегшує серійний забір крові й інвазивний моніторинг артеріального тиску, що дуже важливо, коли стан дитини погіршується [5, 43].

Виражена тромбоцитопенія, гіпофібриногенемія та її наростання, зниження загальної концентрації альбуміну та його зв'язуючої здатності, високі значення індексів, що характеризують структурну альтерацію альбуміну і білків плазми, і їх прогресивне наростання в динаміці патологічного процесу свідчать про несприятливий прогноз і результат перебігу НЕК [44].

За даними Джона Клоерті, специфічних лабораторних тестів для діагностики НЕК не існує [45].

Запропоновано багато серологічних маркерів для діагностики НЕК, однак немає єдиної думки щодо їх використання з точки зору клінічної користі [46 - 48]. Evennett N. із серологічних маркерів НЕК використовував визначення С-реактивного білка (СРБ), фактору активації тромбоцитів і білка, зв'язуючого кишкові жирні кислоти. Виявилося, що зміни рівнів СРБ — чутливий, але неспецифічний маркер НЕК, а фактор активації тромбоцитів і білок, зв'язуючий кишкові жирні кислоти, мають високу чутливість і специфічність [27, 49].

Неспецифічні біомаркери запального каскаду (білки гострої фази запалення, цитокіни) не в змозі диференціювати системну інфекцію від НЕК [50]. Кишечник-асоційовані білки можуть бути використані в якості конкретних біомаркерів для діагностики пошкодження кишечника і для ідентифікації критично хворих пацієнтів з НЕК, які вимагають хірургічного втручання [28, 51].

Іншими авторами представлено дані про зміни концентрацій фекального кальпротектину, матриксних металопротеїназ типів 2 і 9 та тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ 4 новонароджених дітей з НЕК. Ними встановлено, що значущими предикторами незадовільних результатів НЕК можна вважати збільшення концентрацій фекального кальпротектину — понад 816 нг/г, матриксної металопротеїнази 2 — понад 503 нг/мл, матриксної металопротеїнази 9 — понад 812 нг/мл, тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ 4 — понад 1404 нг/мл [28, 52, 53].

Інший маркер, що характеризує порушення цілісності кишкового епітелію, є клаудін-3, який є важливим білком щільних контактів. Дослідження Thuijls (2010) і колег показали підвищений рівень клаудіну-3 у сечі дітей з НЕК зі специфічністю 81 % і чутливістю 71 %. Проте, вважають, цей маркер не може бути корисним в якості предиктора тяжкості перебігу НЕК [54, 55].

Ще одним перспективним маркером є фактор активації тромбоцитів, який є посередником ендогенних фосфоліпідів, синтезований з плазматичної мембрани попередників і бере участь у багатьох фізіологічних процесах, головним чином через місцевий паракринний ефект. На тваринних моделях НЕК системне введення ФАТ викликає пошкодження кишечника, а блокада ФАТ-рецепторів або додавання ФАТ-гідролази знижує індуковане пошкодження кишечника [56]. В новонароджених дітей з II і III стадіями НЕК було виявлено підвищені рівні ФАТ в порівнянні з новонародженими без НЕК, а рівень ФАТ зростає із прогресуванням хвороби і повертався до вихідного рівня після одужання. Крім того, ФАТ у калі новонароджених підвищувався до розвитку клінічної картини НЕК. Проте, як і інші неспецифічні маркери запалення, ФАТ може бути підвищений також при перинатальній асфіксії, бронхолегеневій дисплазії, персистуючій легеневій гіпертензії новонароджених, неонатальному сепсисі. Однак, через труднощі у вимірюванні цього небілкового посередника, малоімовірно, що клінічні

лабораторії розглядатимуть його визначення для повсякденного використання [46].

Кальпротектин являє собою гетеродімерний пептид, який зв'язує кальцій і цинк, і становить до 60 % від цитозольного вмісту нейтрофілів. При запаленні кишечника нейтрофіли мігрують в стінку кишечника. Кальпротектин надзвичайно стійкий до деградації від дії кишечних бактерій, що дозволяє виявити кальпротектин калу і достовірно оцінити в якості маркера запалення стінки кишечника [57]. Підвищення рівня кальпротектину калу вище, ніж 350 мг/г, спостерігалось у дітей з ознаками пошкодження шлунково-кишкового тракту: кривавому стулі або перфорації кишечника. Зменшення рівня кальпротектину після початку лікування може використовуватися для моніторингу відповіді на терапію [58]. У дослідженні Thuijls рівні кальпротектину були також вище у дітей з НЕК зі специфічністю 93 % і чутливістю 86 % зі значенням кроку відсічення, рівному 286,2 мг/г калу. Але кореляція рівня кальпротектину не була пов'язана з тяжкістю захворювання. Крім того, зразки калу не завжди легко отримати у дітей раннього віку з проявами НЕК [47, 59].

Інші дослідники проводили визначення концентрації у сироватці крові ендогенного антимікробного пептиду кателіцидіна (LL-37) у моніторингу прогресування захворювання і розвитку запальних ускладнень у новонароджених з НЕК. За їхніми даними, рівень LL-37 підвищувався при прогресуванні захворювання відповідно клінічним стадіям: рівень LL-37 у діапазоні 10,8–20,95 нг/мл відповідав підозрюваному НЕК (стадії 1 А і 1 Б), рівень LL-37 в межах 31,6–52,1 нг/мл асоційовано з явним НЕК (стадії 2А і 2Б), рівень LL-37 в діапазоні 43,4–109,4 нг/мл відповідав прогресуючому НЕК (стадії 3 А і 3 Б) [60].

C-реактивний білок є одним з найбільш вивчених і найбільш широко використовуваним серологічним біомаркером при різних захворюваннях. Він є маркером гострої фази запалення, що підвищується в сироватці хворих з інфекцією або пошкодженням тканин. Проспективне дослідження 241

новонароджених з проявами шлунково-кишкових розладів виявило, що всі діти з II та III стадією НЕК мали підвищений рівень СРБ. Сироватковий вміст СРБ може використовуватися для диференціювання незапальних змін шлунково-кишкового тракту, таких як кишкова непрохідність, з НЕК. Тим не менше, підвищений рівень СРБ не може розглядатися до 12–24 годин з початку проявів клінічних симптомів через певний період затримки синтезу, що зменшує його корисність у використанні для постановки діагнозу. Рівень СРБ зменшується при зниженні інтенсивності запалення, що може бути використано в якості маркера відповіді на терапію. Також рівень СРБ підвищувався у новонароджених із сепсисом, менінгітом, інфекцією сечового тракту, пневмонією та синдромом аспірації меконію. Тому СРБ не використовують для диференційної діагностики НЕК з іншими запальними процесами [61].

Визначення кількісного або якісного вмісту С-реактивного білка у сироватці крові на момент призначення антибіотиків і в динаміці (через 24–48 годин) має високу діагностичну та прогностичну цінність в контексті оцінки результату лікування [44].

Цитрулін — небілкова амінокислота, що потрапляє в тонкий кишечник і служить в якості попередника аргініну, який відіграє важливу роль у синтезі білка та продукції оксиду азоту. Дослідження показали, що рівень цитруліну у сироватці корелює з функціональною кишковою масою при різних захворюваннях кишечника. Зокрема, у дітей із синдромом короткого кишечника високі рівні цитруліну були достовірним маркером залишкової довжини кишечника і залежності від парентерального харчування. Також було опубліковано дослідження використання рівня цитруліну у недоношених дітей з НЕК. Виявили, що у дітей з НЕК середні рівні цитруліну були нижчі, ніж у контрольній групі, і знижувалися через 48 годин з моменту появи симптомів НЕК (17,75 ммоль/л) з чутливістю 76 % і специфічністю 87 %. Хоча рівні цитруліну не можуть бути корисним для ранньої діагностики НЕК, що пов'язано з часом затримки зниження, у здорових недоношених

дітей може використовуватися в якості раннього індикатора порушення функції кишечника до розвитку симптомів НЕК [44].

Найбільш цінними об'єктивними діагностичними методами, які використовуються у новонароджених під час активної фази НЕК, вважають оглядову рентгенографію органів черевної порожнини (ОЧП) та ультразвукове дослідження (УЗД) ОЧП [62, 63]. Застосування рентген-контрастних досліджень шлунково-кишкового тракту, комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії не вважають інформативним в клінічній практиці для діагностики НЕК [50, 64]. Відомо, що немовлята з хірургічною стадією НЕК чи спонтанною перфорацією кишечника мали значно більші зміни на магнітно-резонансній томографії голови, характерні для черепно-мозкової травми, в порівнянні з дітьми з терапевтичною стадією НЕК [65].

Основними перевагами УЗД ОЧП при НЕК є те, що воно забезпечує зображення структур черевної порожнини, зокрема кишечника і вільної рідини, в реальному масштабі часу. Faingold та інші у 2005 році застосували кольорову доплерографію у новонароджених з НЕК для оцінки життєздатності кишечника [66]. В своїх дослідженнях автори показали велику користь при застосуванні кольорової доплерографії для оцінки товщини стінки кишечника, ехогенності, перистальтики і перфузії у здорових новонароджених і новонароджених із НЕК [67, 68].

Існують дослідження, які показують явну перевагу УЗД ОЧП перед звичайною оглядовою рентгенографією черевної порожнини, так як воно має здатність краще зображати товщину стінки кишечника і ехогенність, а також наявність вільної рідини в черевній порожнині та її характер [69]. Крім того, в режимі реального часу в животі ультразвукове доплерівське кольорове сканування може зобразити деякі особливості, які оглядова рентгенографія черевної порожнини живота не може зобразити взагалі. До них відносяться здатність зображати перистальтику кишечника та показувати наявність або відсутність перфузії в стінці кишки [53].

Однак, УЗД ОЧП дійсно має деякі відносні обмеження. Великий обсяг газу у просвіті кишечника може зробити сонографічну оцінку ОЧП ускладненою. Інші обмеження пов'язані зі станом пацієнта. Автори не застосовували УЗД ОЧП у нестабільних новонароджених, якщо стан черевної стінки такий, що при торканні датчика живота викликає у пацієнта сильний дискомфорт. Проте використання великої кількості гелю на черевній стінці може полегшити виконання дослідження [53].

У новонароджених із НЕК розширення петель кишечника є неспецифічною ознакою, що найкраще визначається при оглядовій рентгенограмі ОЧП і може бути єдиною ознакою в багатьох пацієнтів з легкою або важкою формами захворювання. Розширення петель кишечника є ранньою ознакою НЕК і може навіть передувати клінічним проявам захворювання на кілька годин [70]. Крім того, ступінь дилатації і розподіл розширення петель кишечника прямо пропорційно корелюють зі ступенем важкості і прогресуванням захворювання [71]. Слід підкреслити, що здуття кишечника є неспецифічною рентгенологічною ознакою НЕК, також може бути присутньою в недоношених новонароджених (особливо з ДММТ при народженні), які інтолерантні до годування, новонароджених з кишковою непрохідністю (внаслідок сепсису або електролітного дисбалансу), і тих, хто знаходиться на штучній вентиляції легенів під постійним позитивним тиском в дихальних шляхах через назальну канюлю [50].

Пневматоз стінки кишечника представляє собою газ, що продукується бактеріями в стінці кишечника. Аналіз газу цих бульбашок повітря показує що він складається в основному з водню, який виділяється під час бактеріальної ферментації. Вуглеводи (лактоза) ферментуються кишковою флорою з утворенням водню, діоксиду вуглецю і коротколанцюгових органічних кислот, які можуть сприяти запаленню [72].

Хоча пневматоз кишечника може виявлятися у деяких випадках здорових новонароджених, він найчастіше супроводжує НЕК і таким чином його було визнано патогномонічною ознакою НЕК [73]. У клінічних умовах,

у пацієнтів з клінічними ознаками НЕК, наявність пневматозу кишечника підтверджує діагноз НЕК, що потребує початку лікування [74]. Пневматоз кишечника найбільш часто присутній в дистальному відділі тонкої, початку товстої кишки і тому найчастіше виявляється на рентген знімках у правому нижньому квадранті живота. Тим не менше, пневматоз стінки може виникати в будь-якій частині ШКТ, включаючи шлунок і пряму кишку [60, 61].

Кількість присутнього інтрамурального газу не завжди вказує на клінічну тяжкість НЕК у пацієнта і зникнення інтрамурального газу не завжди корелює з клінічним поліпшенням [61]. Навіть великі обсяги інтрамурального газу можуть з'явитися і швидко зникають протягом 12 годин [57].

На оглядовій рентгенограмі ОЧП пневматоз стінки може бути дифузним або локалізованим і з'являється у вигляді лінійних або заокруглених просвітлень [57]. На УЗД ОЧП пневматоз стінки кишечника визначають як гіперехогенні вогнища в стінці кишечника [53, 54]. Пневматоз стінки кишечника може поширюватися від поодиноких або розсіяних гіперехогенних вогнищ. Велика кількість інтрамурального газу може дати стінці різнобарвний або гранульований вид, який можна сплутати з вогнищами кальцифікації. Однак останні зазвичай мають більш гостро виражену задню акустичну тінь, ніж тінь пневматозу стінки кишечника. Невелику кількість інтрамурального газу в стінці петлі кишечника необхідно диференціювати від невеликої кількості внутрішньопросвітлого газу кишечника. Але, на відміну від внутрішньопросвітлого газу, положення і кількість інтрамурального газу не змінюється під час перистальтики кишечника, дихальних рухів, зміни положення тіла пацієнта або при тисненні датчиком на живіт пацієнта [54].

Газ за ходом порталльної вени виявляється як лінійне розгалуження зони зниженої щільності над тінню печінки і являє собою повітря в системі ворітної вени при оглядовій рентгенографії. Його присутність вважається поганою прогностичною ознакою. Це обумовлено тим, що газ, що

продукується бактеріями, зі стінки кишечника переноситься в брижові вени і в систему ворітної вени, що обумовлено трансмуральним некрозом кишечника. Рентгенологічні ознаки наявності повітря в системі ворітної вени виявляються лише в 9–20 % дітей з НЕК. Портальний газ найбільш чітко визначається на УЗД [75].

Вільний газ в черевній порожнині при НЕК з'являється в результаті некрозу і перфорації кишечника, що найчастіше відбувається в дистальному відділі клубової і проксимальному товстої кишки. За даними Buonomo С., це єдина загальноновизнана радіологічна ознака, що є показанням до хірургічного втручання [50].

Оглядову рентгенографію ОЧП вважають стандартним методом для виявлення наявності вільного газу в черевній порожнині. Однак, приховані і прикриті перфорації не завжди виявляються таким методом, особливо у глибоко недоношених новонароджених з НЕК [76]. Тому, використання рентгенографії ОЧП в латеропозиції на лівому боці особливо корисно для виявлення невеликої кількості вільного газу в черевній порожнині [77].

За підозри на НЕК обов'язковим об'єктивним методом дослідження для первинної оцінки шлунково-кишкового тракту вважають виконання рентгенограми. Рекомендують оглядову рентгенограму виконувати у прямій проекції у вертикальному положенні (бажано) чи горизонтальному підвищеному положенні (при тяжкому стані пацієнта) та боковій проекції на лівому боці. Рентгенологічні ознаки НЕК мають високу специфічність, але низьку чутливість. Рентгенологічними симптомами, характерними для НЕК, вважають:

- пневматоз стінки кишечника — 19–98 %;
- газ у ворітній вені — 10–30 %, присутній в 61 % випадках тотального НЕК;
- пневмоперитонеум — 12–30 %;
- внутрішньочеревна рідина — 11 %;
- статичні розширені петлі — 33 % [78].

Відомо, що тільки 50–75 % пацієнтів з доведеною перфорацією мають наявність видимого вільного газу на рентгенограмах [78].

Дані літератури останніх років підтверджують велику користь УЗД в діагностиці захворювань кишечника і ставить великий акцент на необхідності включення даного дослідження в алгоритм діагностики НЕК [79].

Звичайно, на УЗД тонкий кишечник виглядає з гладкими тонкими стінками і очевидною перистальтикою. Він містить рідину, газ і кал з різною ехогенністю. Абдомінальне УЗД з оцінкою кишечника допомагає в діагностиці НЕК, особливо коли результати рентгенологічного дослідження не корелюють з важкістю клінічного стану пацієнта. Вважають, що за допомогою УЗД при НЕК можливо виявити патологічні зміни раніше, ніж їх ідентифікують рентгенологічно. Проведення УЗД дозволяє точно визначити ступінь прогресування кишкових змін, що дає можливість лікарям приймати правильні тактичні рішення і здійснювати відповідне лікування вчасно [80]. Хоча УЗД дозволяє більш точно оцінити зміни в кишечнику і прилеглих тканинах, що допомагає лікарям у прийнятті вірного терапевтичного рішення та реалізації належного лікування, оглядова рентгенографія ОЧП вважається методом вибору у діагностиці НЕК [67].

За допомогою УЗД у хворих з НЕК виявляють наступні діагностичні зміни: підвищення ехогенності і збільшення товщини стінки кишечника (від 2 до 3 мм), наявність інтрамуральних бульбашок повітря (вогнищ підвищеної ехогенності в стінці кишечника), наявність бульбашок повітря в системі ворітної вени (переміщення вогнищ підвищеної ехогенності в воротній вені), розтягнуті кишкові петлі, наповнені вмістом рідини зі зменшеною або повністю відсутньою перистальтикою (ознаки обструкції), набряк кишкової стінки, підвищення її ехогенності, запалі стінки кишечника зі зниженою або відсутньою перистальтикою вважають ознаками кишкової незрілості. Виявлення анехогенної вільної рідини в черевній порожнині, ехогенної рідини в черевній порожнині і (або) повітряних бульбашок в черевній порожнині (лінійних або точкових вогнищ підвищення ехогенності за

межами кишечника) можуть бути ознаками перфорацій кишечника, а визначення вогнищ кальцифікації — вказувати на перенесений раніше перитоніт [81].

Інтрамуральний газ — неспецифічна радіологічна ознака НЕК, може передувати клінічним ознакам. Основні переваги УЗД черевної порожнини перед абдомінальною радіографією є її здатність виявляти вільну рідину, газ в черевній порожнині, навіть в невеликій кількості і газ ворітної вени. Здійснення УЗД черевної порожнини дозволяє також оцінити товщину, ехогенність стінки кишечника, перистальтику й перфузію стінки кишечника [82].

Важкий і стійкий метаболічний ацидоз і (або) тромбоцитопенія, поєднані з відсутністю поліпшення стану на фоні терапії, вказують на наявність некрозу кишечника і вимагають операції [83]. Пневмоперитонеум може бути не виявлений у близько 20 % випадків перфорації кишечника. В таких випадках використання 7-бальної системи оцінювання з кількісною оцінкою таких компонентів, як наявність метаболічного розладу в поєднанні з постійним визначенням стану новонародженого дитячим хірургом, дозволяє оптимізувати хірургічні втручання. Ці метаболічні розлади включають: важкий метаболічний ацидоз, тяжку тромбоцитопенію, гіпотензію, гіпонатріємію, нейтропенію, зсув нейтрофілів вліво і позитивний посів крові. Цю система підрахунку балів рекомендується використовувати тільки як доповнення до ретельної послідовної клінічної та рентгенологічної оцінки у новонароджених [70]. Своєчасна діагностика перфорації кишечника або некрозу кишечника може бути ускладнена у глибоко недоношених дітей з НЕК. А необґрунтована лапаротомія може бути так само шкідлива, як і затримка діагностики перфорацій кишечника у цієї групи пацієнтів [70]. Останнім часом з'явилися повідомлення про застосування неінвазивних методів діагностики церебрального і вісцерального кровотоку за допомогою близькоінфрачервоної спектрометрії (БІС, NIRS).

Основи методу NIRS було закладено при вивченні взаємодії оптичного випромінювання в інфрачервоній частині спектру з біологічними тканинами людини і тварин [84–91].

Щодо БІС було встановлено ряд наступних положень.

1. Біологічні тканини проникні для світла і оптичних хвиль в діапазоні, близькому до інфрачервоного спектру (600–3000 нм). Максимально ця здатність відзначається в інтервалі довжин хвиль 600–1000 нм .

2. Глибина проникнення світлового випромінювання в біологічній тканині залежить від довжини хвилі, поглинання тканин, відстані між джерелом і приймачем світла [92].

Випромінювання, близьке до інфрачервоного спектру, проникає на глибину приблизно рівну половині відстані між джерелом і приймачем випромінювання (15–30 мм для різних типів датчиків), досягаючи внутрішніх тканин і органів.

Незначна товщина покривних тканин у новонароджених дозволяють проводити оцінку оксигенації таких регіонів, як м'язи, нирки, кишечник, печінку і головний мозок [93, 94].

Відповідно регіону дослідження, виділяють наступні види оксиметрії методом NIRS: церебральну (оксигенація головного мозку, $rcSO_2$), тканинну (оксигенація периферичних тканин, під якою найчастіше розуміють оксигенацію м'язів, $rtSO_2$), вісцеральну (спланхнічна оксигенація, $rsSO_2$ — нирок, кишечника, печінки) [95–97].

3. Під час проходження світлового променя через біологічну тканину пігментні з'єднання (хромофор) поглинають світло. При цьому поглинальна здатність хромофорів змінюється в залежності від статусу їх оксигенації [98].

4. У тканинах ссавців основним хромофором, здатним змінювати свої оптичні властивості в залежності від того, пов'язаний він з молекулою кисню чи ні, є гемоглобін. Для оксигемоглобіну (HbO_2) найбільша поглинаюча здатність відзначається при довжині хвилі 850 нм, для дезоксигемоглобіну (Hb) — 775 нм [99].

Сучасні експериментальні і клінічні дослідження інформативності, діагностичної та прогностичної значимості показників NIRS. Відомо, що порушення кровообігу кишечника значно підвищують його вразливість. Оцінка змін оксигенації кишечника може ефективно використовуватися в якості раннього маркера непереносимості ентерального харчування. У дослідженні, опублікованому Akotia зі співавторами (2016) показано наявність статистично значущих відмінностей значень спланхнічної $rsSO_2$ у новонароджених в залежності від стану перистальтики кишечника, діагностованого за допомогою УЗД. Діти, у яких перистальтика кишечника була класифікована як нормальна, мали більш високі значення $rsSO_2$, ніж новонароджені з проявами гіпоактивності кишечника ($72,3 \pm 4,4$ в порівнянні з $65,5 \pm 7,9$) [100].

Показники NIRS дозволяють також неінвазивно і досить точно характеризувати процеси тканинної екстракції кисню, вивчення яких іншими методами в клінічній практиці практично неможливо. G. Naulaers і співавт. (2007) повідомили про позитивну кореляцію між NIRS-розрахункової і фактичної FTOE тканин у новонароджених поросят [101]. Оскільки регіонарна FTOE являє собою відношення двох змінних, її збільшення може або вказувати на зниження доставки кисню при незмінному його споживанні, або говорити про підвищення тканинного споживання кисню при стабільній його доставці. Аналогічно, зниження FTOE відображає або падіння тканинного споживання кисню на тлі зниження метаболізму, або збільшення доставки кисню при незмінному його споживанні. Безсумнівна перевага використання розрахункового показника FTOE за даними NIRS полягає в тому, що він дає можливість проводити безперервний моніторинг тканинної екстракції кисню. За даними S. Wardle і співавт. (2000), значення церебральної FTOE у недоношених дітей становить $0,292 \pm 0,06$ [102]. В результаті цього ж дослідження було встановлено відсутність взаємозв'язку між постконцептуальним віком і значенням церебральної FTOE. Однак пізніше Victor S. et al. (2006), при вивченні церебральної FTOE в ранньому

неонатальному періоді, виявили значне зниження цього показника між 1-ми та 2-ми добами життя і інтерпретували цей факт, як ознака посилення мозкового кровотоку і збільшення доставки кисню до головного мозку в зазначеному періоді часу [103]. Головною детермінантою церебральної FTOE є концентрація CO₂ в артеріальній крові, що зумовлює зміну тону артеріальних судин. Між показником церебральної FTOE і концентрацією CO₂ в артеріальній крові була встановлена статистично значуща негативна кореляція [104].

За даними деяких досліджень, SCOR є раннім маркером абдомінальної ішемії, чутливість якого у новонароджених досягає 90 % [105, 106]. Робочою групою з Великобританії на чолі з P. Fortune [107] було запропоновано використовувати SCOR як предиктор спланхнічної ішемії. Передбачалося, що ауторегуляція мозкового кровотоку повинна зводити до мінімуму флюктуації церебральної оксигенації. Разом з тим, централізація кровотоку може призводити до гіперперфузії та гіпоксії вісцеральних органів. Було встановлено, що значення SCOR менше 75 % свідчило про спланхнічну ішемію с прогностичною цінністю позитивного і негативного результату 0,75 (0,43–0,95) і 0,96 (0,81–1,0) відповідно [98, 108]. Разом з тим, як було показано пізніше, визначення SCOR може бути недостовірним маркером абдомінальної ішемії у дітей з порушенням ауторегуляції церебрального кровотоку і внутрішньошлуночковими крововиливами [108]. З огляду на цілий ряд морфофункціональних особливостей, моніторинг абдомінальної області методом NIRS є складною прикладною задачею [109]. Проте, кількість публікацій на цю тему постійно збільшується і дослідження, присвячені пошуку фізіологічних значень абдомінальної оксигенації у новонароджених демонструють порівнянні результати: показники абдомінальної оксигенації на 5–15 % відрізняються від церебральної оксигенації, початкове зниження показника rsSO₂ змінюється поступовим ростом і до віку 7–14 днів встановлюється в межах 60 %, при моніторингу

розкид значень $rsSO_2$ характеризується більш високою варіабельністю (понад 20 %) щодо середнього рівня і в порівнянні з $rcSO_2$ [110].

Недавні дослідження M. Gillam-Krakauer зі співавт. (2013) показали, що значення регіонарної оксиметрії абдомінальної області корелюють з об'ємно-швидкісними характеристиками верхньої брижової артерії, отриманими при доплеровському дослідженні [111]. Думки про те, що NIRS абдомінальної області дозволяє неінвазивно оцінити рівень кишкового кровотоку, дотримувалися й інші дослідники [112]. Значний інтерес представляють роботи, присвячені застосуванню регіонарної оксиметрії методом NIRS з метою ранньої діагностики НЕК не тільки в моделі на тваринах, але й *in vivo* [113]. Результати оглядового когортного дослідження 40 недоношених новонароджених продемонстрували потенційну цінність NIRS в прогнозуванні вісцеральної ішемії [114]. У роботах J. Cortez і A. DeWitt було показано, що в групі недоношених немовлят з клінічними проявами НЕК, в порівнянні з контрольною групою, відзначалися більш низькі показники $rsSO_2$ і слабка варіабельність показника щодо базового значення [115, 116]. Однак, за даними S. McNeill і співавт., на відміну від церебральної оксигенації, рівень $rsSO_2$ у недоношених дітей в перші 2 тижні життя в значній мірі визначається терміном гестації, що істотно знижує інформативність методу NIRS в цей період життя [100]. Незважаючи на те, що NIRS є перспективною неінвазивною технологією, що забезпечує безперервний моніторинг параметрів оксигенації новонароджених, істотними обмеженнями методу є труднощі клінічної інтерпретації показників регіонарної оксигенації, велика різноманітність типів датчиків і методів обчислення, вартість обладнання, дефіцит широкомасштабних досліджень, як для визначення нормативних значень регіонарної оксигенації у новонароджених, так і для виділення надійних прогностичних показників при порушенні регіонарного кровообігу.

Отже, за допомогою БІС (NIRS) вимірюють регіонарну насиченість тканин киснем (rSO_2) різних органів, що забезпечує відображення балансу

між rSO_2 і потребою у кисні. Метод БІС на сьогоднішній день вже широко використовується у відділеннях інтенсивної терапії. Він дозволяє виявляти будь-яку гостру зміну мозкової гемодинаміки і безперервно моніторити церебральну та соматичну оксигенацію [107, 117]. Відстеження в реальному часі сатурації кишкової тканини за допомогою інфрачервоної спектроскопії дозволяє розпізнати критичні ішемічні стани на ранній стадії — перш, ніж вони проявляться клінічно. Це робить її незамінною модальністю в сучасному комплексі моніторингу ішемічних пошкоджень кишечника.

У недоношених новонароджених rSO_2 відображає кровоток у верхній брижовій артерії і може забезпечити неінвазивний безперервний моніторинг кишкової перфузії [103, 118]. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити чутливість БІС щодо раннього виявлення кишкової патології у новонароджених.

Вивчення показників регіонарної вісцеральної насиченості тканин киснем може допомогти у неінвазивній діагностиці ураження кишечника, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні перебігу НЕК у новонароджених. Але конкретних рекомендацій щодо застосування БІС з діагностичною метою у хворих на НЕК не знайдено.

Таким чином, виявлення нових ранніх біомаркерів або специфічних факторів запалення кишечника, даних нових методів дослідження з високою специфічністю та чутливістю, а також методів запобігання активації запального каскаду дуже важливе для встановлення та контролю над прогресуванням НЕК.

Серед інвазивних методів діагностики НЕК, які застосовують при важкому стані пацієнта і значному збільшенні обводу живота (підвищенні внутрішньочеревного тиску, що ставить під загрозу забезпечення дихальної функції), застосовують абдоміоцентез, результати якого можуть бути неоднозначними. Найбільш оптимальним слід вважати виконання лапароцентезу після (або під контролем) УЗД живота, що дозволяє уникнути пошкодження фіксованих до черевної стінки петель кишечника. Позитивний

висновок лапароцентезу — принаймні 0,5 мл бурої рідини вільним потоком [5]. Отриманий з черевної порожнини випіт аспірують для мікробіологічного і цитологічного дослідження. «Сухий» результат парацентезу при клінічних проявах розвитку кишкового некрозу може бути наслідком прихованої перфорації. В таких випадках застосовують перитонеальний лаваж (15–20 мл/кг стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію або Рингера лактату) з послідуєчим бактеріоскопічним, бактеріологічним і цитологічним дослідженням отриманої рідини [5]. При проведенні лапаротомії з резекцією некротичних або перфорованих сегментів кишечника виконують гістологічне дослідження на предмет вроджених дисплазій стінки кишечника та зони його життєздатності [1].

1.3 Сучасні підходи до консервативного та оперативного лікування некротичного ентероколіту новонароджених дітей

Лікування терапевтичних стадій НЕК майже у всіх клініках стандартизоване і включає в себе: ентеральну паузу, проведення парентерального харчування, інфузійної, антибактеріальної терапії, введення інотропів, препаратів крові, корекцію електролітів та КЛС, динамічне спостереження [22]. Деякі дослідники повідомляють про нові форми лікування НЕК, які можуть поліпшити результати цього захворювання, що включають в себе застосування помірно контрольованої гіпотермії на організм і застосування амніотичної рідини стовбурових клітин [18]. Виявлення симптомів, що передують розвитку ускладнених форм НЕК (перфорація кишечника, перитоніт) є основною задачею дослідників та клініцистів [14, 119].

До абсолютних показань до оперативного втручання НЕК відносять:

- пневмоперитонеум, який на фоні клінічної картини НЕК свідчить про наявність перфорації кишечника;

- наявність напруженої та болючої передньої черевної стінки з розширенням її поверхневих вен та (або) у поєднанні з багряним чи синюшним забарвленням шкіри живота свідчить про наявність некрозу кишечника та перитоніту;

- позитивна проба абдоміоцентезу — отримання зеленої чи бурої рідини з великою кількістю бактерій та нейтрофільних лейкоцитів — свідчить про наявність перфорації кишечника;

- інфільтрат у черевній порожнині, що пальпується, на фоні клінічної картини кишкової непрохідності свідчить про наявність у черевній порожнині конгломерату з некротизованих петель кишечника.

До відносних показань до оперативного втручання НЕК відносять:

- наявність на серії рентгенограм органів черевної порожнини статичної петлі кишечника, поширеного пневматозу кишкової стінки, газу за ходом ворітної вени, асцити, що свідчить про наявність гангрени кишечника;

- гостра тромбопенія, гіпонатріємія, та стійкий лактатацидоз на фоні клінічної картини НЕК свідчать про глибокі порушення мікроциркуляції кишечника та витік рідини у «третій» простір [120].

За даними Kosloske A. M., до 50 % новонароджених з НЕК потребують оперативного лікування. Bütter A. та ін. повідомили про збільшення кількості оперативних втручань від 46 % в 1990–1994 рр. до 69 % у 1995–1999 рр. насамперед за рахунок збільшення відсотків пацієнтів з НЕК III стадії і пост-НЕК стенозів. За їхніми даними, абсолютними показаннями до операції були: наявність пневмоперитонеуму, перфорації кишечника, погіршення клінічної симптоматики, незважаючи на інтенсивну терапію, ознаки кишкової непрохідності та розвиток стриктур кишечника. Відносними показаннями до операції були: наявність розширеної статичної кишкової петлі на серіях рентгенограм, наявність газу у воротній вені, тромбоцитопенія і стрімке падіння кількості тромбоцитів [93, 121].

При наявності абсолютних чи відносних показань до оперативного лікування НЕК серед хірургів залишаються дискутабельними питання

строків передопераційної підготовки та видів оперативного лікування [122].

Найбільш частими методами хірургічного лікування перфоративних НЕК є лапаротомія, резекція кишечника, виведення ентеростом чи накладання первинного анастомозу або застосування перитонеального дренажу як передопераційної підготовки або як самостійного методу хірургічного лікування [123]. На теперішній час немає переконливих проспективних контрольованих досліджень щодо впливу застосування певної хірургічної тактики на результати виживання [124, 125]. Серед альтернатив лапаротомії автори пропонують застосовувати лапароскопію, яка може стати корисним інструментом в арсеналі діагностики та хірургічного лікування НЕК, може застосовуватися у немовлят з підозрою на НЕК, щоб уникнути непотрібної лапаротомії, коли немає впевненості в необхідності операції, і звести до мінімуму хірургічну травму [126]. Лапароскопія допомагає оцінити стан кишечника пацієнтів з НЕК та ранньому виявленню перфорації і некрозу кишечника. Якщо підозрюється ішемія кишечника, застосовується лапароскопія з флуоресцеїном, яка може мати додаткову перевагу у визначенні некротичних сегментів [127]. Інші автори лапароскопію пацієнтам з НЕК виконували у відділенні інтенсивної терапії, отримували інформацію про життєздатність кишечника. Одному пацієнту було виконано лапароскопічно асистовану ілеостомію. У 5 новонароджених під час лапароскопії був вставлений абдомінальний дренаж; 2 пацієнта потребували лапаротомії. Вони показали, що лапароскопія добре переноситься навіть у критично важких новонароджених з НЕК масою тіла менше, ніж 1000 г [128]. Хірургічне лікування для НЕК не стандартизоване. Немає чітких показань для хірургічного лікування, типу операції, технічних моментів. Автори використовують два абсолютних показання для хірургічного лікування: пневмоперитонеум і «позитивний» парацентез (отримання більше, ніж 0,5 мл жовто-коричневого або коричневого кольору рідини, що вільно виділяється, і (або) виявлення бактерій при фарбуванні за Грамом). Пневмоперитонеум, з клінічної точки зору, надійно вказує на наявність кишкової перфорації. З

іншого боку, відсутність пневмоперитонеуму не завжди виключає перфорацію [129].

Найбільш широко застосовують дві операції при перфоративних НЕК: лапаротомію з резекцією кишечника та первинний перитонеальний дренаж. Перевага між цими двома методами залишається спірною і вибір методу, як правило, обумовлений особистою схильністю хірургів або тактикою лікувальної установи в конкретний час. Три показники — пневмоперитонеум, позитивні результати абдомінальної пункції і наявність газу у порталній вені, специфічність і позитивна прогностична цінність яких майже 100 %, — кваліфікуються як «найкращі показники до лапаротомії». Однак, газ у порталній вені, визначений на рентгенограмах, не був однозначно прийнятим показником для хірургічного втручання через суперечливі результати. Хоча кілька інших досліджень показали, що пацієнти з наявністю газу у ворітній вені мають поганий прогноз, інші повідомляють про відновлення пацієнтів з газом у воротній вені без хірургічного втручання. Таким чином, перфорацію кишечника було запропоновано як абсолютне показання до операції при НЕК [122, 123]. Найчастіше перфорація діагностується у вигляді пневмоперитонеума на рентгенограмі, але може бути ідентифікована при виділенні жовчі, газу або кишкового вмісту під час лапароцентезу. Лапаротомія і резекція кишечника — класичний хірургічний підхід при перфоративній та некрозі кишечника. Однак, для недоношених дітей з НЕК лапаротомія є значним стресом. В 1977 р. Ein з колегами запропонували використання постійного абдомінального дренажу в якості вичікувальної процедури до стабілізації дітей з перфоративними НЕК, які не перенесуть лапаротомії [130].

Незважаючи на загальний консенсус щодо показань до хірургічного втручання пацієнтів з НЕК, в обстановці гострої полеміки зберігається питання щодо оптимальної хірургічної тактики. Деякі автори надають перевагу застосуванню перитонеального дренажу, як остаточному методу терапії перфоративних НЕК. Прихильники первинної лапаротомії

стверджують, що більшість пацієнтів з III стадією НЕК, що спочатку лікувалися з використанням перитонеального дренажу, вимагали подальшої лапаротомії. Мультицентрове проспективне рандомізоване дослідження порівняння лапаротомії та первинного перитонеального дренажу у пацієнтів з масою тіла менше 1500 г з перфоративним НЕК не показав жодної істотної відмінності щодо виживання, залежності від строків парентерального харчування або строків перебування пацієнтів у лікарні. Також було доведено, що перитонеальний дренаж особливо підходить для лікування дітей менше, ніж 26 тижнів гестаційного віку або масою тіла менше, ніж 1,000 г, тому що у пацієнтів цієї групи частіше зустрічаються ізольовані кишкові перфорації. У регіонах з дефіцитом ресурсів і браком кваліфікованих кадрів первинний перитонеальний дренаж може бути кращою початковою лікувальною тактикою для всіх пацієнтів з перфоративним НЕК [131]. За іншими даними, використання перитонеального дренажу в якості стабілізуючого гемодинаміку засобу та заходу вичікування, за результатами досліджень Rees С. М., не дозволяє стабілізувати стан новонароджених із надзвичайно малою масою тіла та перфоративним НЕК до лапаротомії [132]. Дані останніх досліджень, проведені у дітей з надзвичайно низькою масою тіла при народженні (1000 г і менше), показали, що лапаротомія має перевагу над дренажуванням черевної порожнини щодо виживання і кращими результатами психомоторного розвитку у відстроченому періоді. Смерть або погіршення стану становило 78 % в групі, де застосовували дренажування черевної порожнини, і 66 % в групі, де застосовували лапаротомію. Навпаки, діти зі спонтанними інтестинальними перфораціями виживали краще при застосуванні дренажування черевної порожнини [133].

Досвід деяких авторів свідчить про те, що хворих на НЕК з перитонітом краще оперувати в стадії захворювання ІІА–ІІВ, при цьому поряд з економною резекцією уражених відділів кишечника і виведенням стом можливе поєднання їх з лапаростомією. Керована лапаростомія

дозволяє проводити санацію черевної порожнини і в динаміці виявляти знову виникаючі деструктивні вогнища [134, 135]. За такої методики, через 24–48 годин після первинної лапаротомії виконують релапаратомію з наступною відстроченою оцінкою життєздатності кишковика. Ця методика дозволяє виконати відстрочену резекцію кишечника, коли чітко проявляється демаркаційна зона некрозу кишечника [136]. За іншими даними, оптимальним методом оперативного лікування на стадії перфорації кишечника, розлитого перитоніту при НЕК є резекція кишечника та виведення його у вигляді стом [137].

Перевага пропонованих стом в порівнянні з первинним кишковим анастомозом в даний час вивчається у багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні [138]. При лікуванні недоношених новонароджених з кількома перфораціями кишечника або ділянок некрозу кишечника потрібно намагатися зберегти якомога більше довжини кишечника. При сегментарній формі НЕК автори накладають декілька послідовних стом кишечника [103]. Така методика дозволяє зберегти більшу довжину кишковика, але призводить до багатоетапності оперативних реконструктивних втручань. Існують повідомлення успішного хірургічного лікування НЕК з кількома кишковими перфораціями та ділянок сегментарного некрозу кишечника у недоношених новонароджених з ДММТ. Щоб уникнути накладання кількох анастомозів кишечника або довгих резекцій та зменшити час операції, автори використовували силастикові кишкові стенти (Silmag, Аргентина). В одному випадку вони вводили стент через перший і останній отвори перфорації, в іншому — через проксимальну єюностомію і отвір, що залишився після апендектомії. Цей метод дозволив запобігти синдрому короткої кишки у дітей і вони були успішно виписані. Використання техніки силастикового стента забезпечує хороший варіант лікування, що дає змогу зберегти довжину кишечника, зменшити час операції і уникнути розвитку синдрому короткого кишечника [139].

Інші автори пропонують ушивати перфорації, дренувати черевну порожнину, виконують декомпресію шлунка та переводять дитину на повне парентеральне харчування [139]. Така методика призводить до розвитку великої кількості ускладнень та високої післяопераційної летальності.

Значна частина ускладнених форм НЕК потребує лапаротомії, резекції кишечника та виведення стом. У період від формування до закриття стом у 20–60 % дітей виникають місцеві та загальні, ранні та пізні ускладнення [140]. Дискутабельними залишаються питання строків закриття стоми. Останнім часом автори надають перевагу ранньому закриттю кишкових стом, що дозволяє уникнути таким ускладненням, як: порушення водно-електролітного обміну, пов'язаних з патологічними втратами через стому, септичних ускладнень, пов'язаних з парентеральним харчуванням, атрофічних змін у відключеному відрізку кишечника [141].

Висновки до розділу 1

Таким чином, НЕК може перебігати як у легкій, так і у важкій формах з ускладненнями у вигляді некрозу кишкової стінки, перитоніту, сепсису, розвиток яких зумовлює високу летальність, а незадовільні результати лікування ускладнених форм залишаються на стабільно високому рівні. Найбільш важливими діагностичними проблемами НЕК є низька діагностична значимість клінічних, інструментальних та рентгенологічних ознак на ранніх стадіях захворювання. Відсутність чітких ранніх критеріїв необоротних некротичних змін кишечника, при яких необхідно проводити оперативне втручання, робить необхідним пошук високоспецифічних та чутливих методів діагностики НЕК.

Тому важливу роль відіграє можливість ранньої діагностики ускладнених форм НЕК та прогнозування перебігу захворювання.

Незважаючи на велику кількість методів діагностики НЕК, залишаються невідпрацьованими питання ранньої доклінічної діагностики, а

також широкого використання лабораторно-інструментальних предикторів НЕК, прогресування перебігу та розвитку ускладнень цієї хвороби.

Виявлення неінвазивними методами глибини та розповсюдженості некротичних змін, або маркерів прогресування НЕК є перспективними напрямками досліджень, що дозволить своєчасно проводити моніторинг за перебігом захворювання та своєчасно проводити консервативне чи оперативне лікування.

Залишаються дискусійними питання щодо показань до оперативного лікування прогресуючого НЕК, строків проведення передопераційної підготовки та виду оперативного втручання. Своєчасна діагностика, уніфікований та одночасно індивідуальний вибір хірургічної тактики на кожному етапі хірургічної стадії НЕК, дозволить знизити летальність, ускладнення та кількість несприятливих виходів у пацієнтів з НЕК.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях здобувача :
[11].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дисертація базується на результатах проспективного контрольованого рандомізованого клінічного дослідження.

Проведено аналіз даних обстеження та лікування 146 новонароджених з НЕК, які знаходилися на лікуванні у КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР» з 2012 по 2018 рр. Серед досліджених дітей було 64 (43,8 %) хлопчика і 82 (56,2 %) дівчинки.

Критерії включення хворих у дослідження: інформована згода батьків, гестаційний вік 26–36 тижнів, наявність проявів НЕК (стадії I-III за класифікацією Bell в модифікації Walsh та Kliegman).

Критерії виключення: множинні вроджені вади розвитку, гіпербілірубінемія.

Протокол дослідження дітей ухвалений етичним комітетом КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР». Дослідження дітей проведені згідно з принципами Гельсинської Декларації. Для проведення досліджень та лікування було отримано інформовану згоду батьків дітей.

2.2 Загальна і клінічна характеристика контингенту

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування було вивчено перебіг, діагностику та лікування дітей з різними стадіями НЕК, яких було розділено на дві групи:

- першу (групу порівняння), діагностика в якій виконувалася за стандартною методикою, показання для оперативного лікування виставляли

після клінічного, ультразвукового, рентгенологічного підтвердження перфорації кишечника, позитивного результату лапароцентезу, кишкової непрохідності на фоні НЕК або ознак некрозу кишечника (n=52);

- другу (основну групу), діагностика в якій проводилася за розробленою власною методикою, доповнюючи використання вісцеральної спектрометрії у близько-інфрачервоному спектрі (n=94). Лікувальна тактика цих пацієнтів обиралася індивідуально та базувалася на основі запропонованого діагностично – лікувального алгоритму. Контрольну групу склали 15 здорових новонароджених без хірургічної патології.

Для встановлення та вивчення нормативних параметрів регіонарної насиченості тканин киснем, а також для проведення диференційної діагностики між нозологічними формами зі схожими клінічними проявами додатково проведено дослідження 15 пацієнтів з наявністю гастро – інтестинальної клінічної симптоматики неможливості ентерального годування. З них 3 дитини були зі спонтанною перфорацією кишечника (СПК) та 12 дітей з вродженою кишковою непрохідністю.

Демографічні дані пацієнтів з НЕК наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Демографічні дані досліджуваних пацієнтів

Показники	Усі пацієнти (n=146)	I група (n=52)	II група (n=94)	Значимість відмінностей між групами (p)
Стать				
Хлопчики	64 (43,8%)	24 (46,2%)	40 (42,6%)	0,729
Дівчата	82 (56,2%)	28 (53,8%)	54 (57,4%)	
Гестаційний вік, тижнів				
До 28	16 (11,0%)	7 (13,5%)	9 (9,6%)	0,581
28-31	33 (22,6%)	15 (28,8%)	18 (19,1%)	0,216
≥32	97 (66,4%)	30 (57,7%)	67 (71,3%)	0,104
Середній, M±m	32,3 ± 0,25	32,6 ± 0,41	32,1 ± 0,32	0,341*

Примітки:

- * – за t-критерієм Стьюдента, в інших випадках за критерієм ТКФ;
- Відмінності між групами не достовірні (p>0,05).

Гестаційний вік пацієнтів коливався від 26 до 36 тижнів і в середньому становив $32,3 \pm 0,25$ тижнів (медіана 32 тижні). Як свідчать дані табл. 2.1, гестаційний вік третини новонароджених з НЕК не перевищував 32 тижнів (49 дітей – 33,6 %), в тому числі у терміни до 28 тижнів народилося 16 (11,0 %) дітей. Обидві виділені групи були статистично порівняними за демографічними показниками ($p > 0,05$).

У терміни 35-36 тижнів з масою тіла 2500 г і вище народилося лише 14 (9,6 %) дітей (табл. 2.2). Маса тіла новонароджених варіювала від 730 г до 4170 г, медіана показника становила 2050 г.

Таблиця 2.2

Оцінка стану досліджуваних пацієнтів при народженні

Показники	Усі пацієнти (n=146)	I група (n=52)	II група (n=94)	Значимість відмінностей між групами (p)
Шкала Апгар, балів на 5-ій хвилині				
0-3	5 (3,4%)	1 (1,9%)	4 (4,2%)	0,655
4-6	40 (27,4%)	11 (21,2%)	29 (30,9%)	0,248
7-10	101 (69,2%)	40 (76,9%)	61 (64,9%)	0,140
У середньому, M±m	7,06 ± 0,13	7,09 ± 0,22	7,05 ± 0,16	0,882*
Маса тіла при народженні, грам				
500-999	21 (14,4%)	6 (11,5%)	15 (16,0%)	0,624
1000-1499	21 (14,4%)	11 (21,2%)	10 (10,6%)	0,091
1500-2499	90 (61,6%)	30 (57,7%)	60 (63,8%)	0,482
≥2500	14 (9,6%)	5 (9,6%)	9 (9,6%)	1,00
У середньому, Me (25%-75%)	2050 (1100-2300)	2070 (1200-2200)	2040 (1050-2350)	0,639**

Примітки:

- * – за t-критерієм Стьюдента, ** – за U-критерієм Манна-Уїтні, в інших випадках за критерієм ТКФ;
- Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,05$).

Критичну оцінку за шкалою Апгар на 5-ій хвилині (3 бали) мали 5 дітей (3,4 %), низьку (4-6 балів) – чверть дітей (27,4 %), стан більшості новонароджених (69,2 %) оцінювався в 7-9 балів за шкалою Апгар.

За даними акушерського анамнезу встановлено, що загроза переривання вагітності мала місце у 24 (16,4 %) матерів, пізній токсикоз – у 22 (15,1 %), хвороби матері під час вагітності інфекційного і неінфекційного характеру – у 37 (25,4 %) (табл. 2.3). Серед ускладнень пологової діяльності найчастіше відзначалось несвоєчасне злиття навколоплідних вод (8,9 %) і патологія плаценти та судин пуповини (3,4 %).

Таблиця 2.3

Дані акушерського анамнезу і патологічні стани у досліджуваних пацієнтів при народженні

Показники	Усі пацієнти (n=146)	I група (n=52)	II група (n=94)	Значимість відмінностей між групами (p)
Акушерський анамнез				
Передчасне злиття вод	13 (8,9%)	5 (9,6%)	8 (8,5%)	1,00
Патологія судин пуповини, патологія плаценти	5 (3,4%)	2 (3,8%)	3 (3,2%)	1,00
Кесарів розтин	24 (16,4%)	9 (17,3%)	15 (16,0%)	0,820
Токсикоз	22 (15,1%)	14 (26,9%)	8 (8,5%)	0,007*
Загроза переривання вагітності	24 (16,4%)	8 (15,4%)	16 (17,0%)	1,00
Інфекційні хвороби матері	16 (11,0%)	7 (13,5%)	9 (9,6%)	0,581
Неінфекційні хвороби матері	21 (14,4%)	6 (11,5%)	15 (16,0%)	0,624
Супутні стани дитини				
Вроджені вади серця	14 (9,6%)	4 (7,7%)	10 (10,6%)	0,771
Неврологічні порушення	25 (17,1%)	12 (23,1%)	13 (13,8%)	0,174
СДР	35 (24,0%)	7 (13,5%)	28 (29,8%)	0,028*
Пневмонія	9 (6,2%)	1 (1,9%)	8 (8,5%)	0,158

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

У 9,6 % новонароджених виявлені вроджені вади серця, у 17,1 % дітей – ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу, у 24,0 % – респіраторний дистрес-синдром (СДР).

Маніфестація захворювання (НЕК) у більшості дітей (74,0 %) відбувалась через 11-15 діб після народження, медіана – 12,5 діб (11-14). Розвиток захворювання в перші дні життя (до 5 діб) спостерігався в 10 (6,9 %) випадках, у терміни від 5 до 10 діб – у 17 (11,6 %) дітей, через 16 діб і пізніше – у 11 (7,5 %) (рис. 2.1).

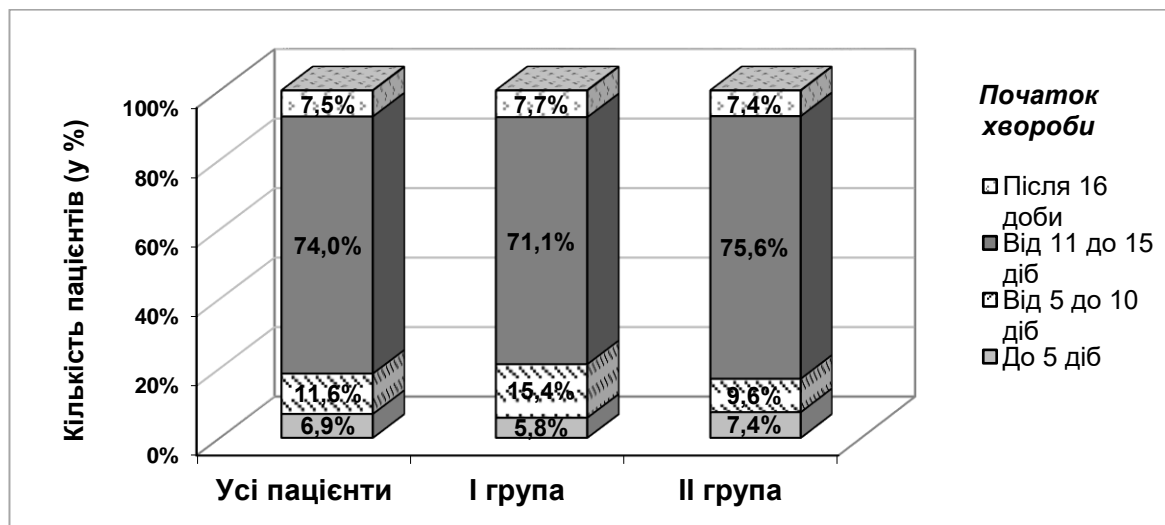


Рисунок 2.1 Розподіл пацієнтів груп дослідження за термінами початку хвороби після народження

Примітка. Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,05$).

Згідно з класифікацією некротичного ентероколіту Walsh M., Kleigman R. (1986), прогресуючий НЕК виявлено у 41 (28,1 %) дітей, в тому числі НЕК 3Б стадії – у 36 (24,7 %) пацієнтів (табл. 2.4).

На момент надходження до стаціонару лише 27 (18,5 %) дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 41,8 % – на штучному, 22,6 % – на змішанному, а 25 (17,1 %) глибоко недоношених дітей з низькою масою тіла потребували парентального вигодовування (рис. 2.2).

За даними клінічного обстеження виявлено наступні локальні симптоми НЕК (табл. 2.5). Серед них переважали здуття живота (82,2 % випадків), болючість при пальпації (88,4 %), зниження перистальтичних

шумів кишечника (63,7 %).

Таблиця 2.4

**Розподіл пацієнтів у залежності від стадії НЕК
(за Walsh M., Kleigman R., 1986)**

Стадія НЕК	Усі пацієнти (n=146)	I група (n=52)	II група (n=94)	Значимість відмінностей між групами (p)
I А	7 (4,8%)	4 (7,7%)	3 (3,2%)	0,247
I Б	6 (4,1%)	2 (3,8%)	4 (4,3%)	1,00
II А	31 (21,2%)	14 (26,9%)	17 (18,1%)	0,291
II Б	61 (41,8%)	14 (26,9%)	47 (50,0%)	0,008*
III А	5 (3,4%)	2 (3,8%)	3 (3,2%)	1,00
III Б	36 (24,7%)	16 (30,8%)	20 (21,3%)	0,232

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

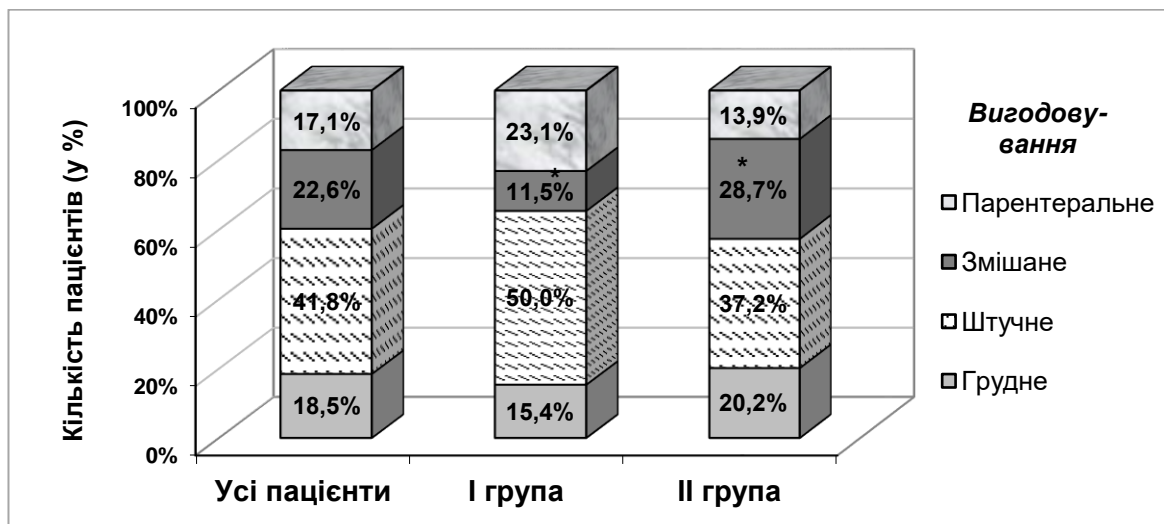


Рисунок 2.2 Розподіл пацієнтів груп дослідження за характером вигодовування

Примітка. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

Таблиця 2.5

**Характеристика локальних клінічних симптомів некротичного
ентероколіту у обстежених новонароджених дітей**

Показники	Усі пацієнти (n=146)	I група (n=52)	II група (n=94)	Значимість відмінностей між групами (p)
Характеристика передньої черевної стінки живота				
Здуття	120 (82,2%)	46 (88,5%)	74 (78,7%)	0,178
Виражений венозний малюнок	44 (30,1%)	15 (28,8%)	29 (30,9%)	0,852
Синюшне забарвлення	36 (24,7%)	17 (32,7%)	19 (20,2%)	0,111
Пастозність	40 (27,4%)	14 (26,9%)	26 (27,7%)	1,00
Болючість	129 (88,4%)	47 (90,4%)	82 (87,2%)	0,788
Напруженість	49 (33,6%)	21 (40,4%)	28 (29,8%)	0,205
Тимпаніт	53 (36,3%)	16 (30,8%)	37 (39,4%)	0,370
Зникнення печінкової тупості	21 (14,4%)	7 (13,5%)	14 (14,9%)	1,00
Зниження перистальтичних шумів кишечника	93 (63,7%)	38 (73,1%)	55 (58,5%)	0,106

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. Відмінності між групами не достовірні (p>0,05).

Затримка стулу мала місце в 18,5 % випадків, поява домішок крові у шлунковому вмісті і випорожненнях – у 25,3 % і 13,0 % дітей відповідно (табл. 2.6).

Середні показники крові у новонароджених дітей при НЕК на момент шпіталізації наведено у табл. 2.7. Оцінка лабораторних показників по відношенню до норм у новонароджених проводилась з урахуванням віку дитини на момент обстеження та маси тіла при народженні (Willims M.L., 1975, Oski F.A., 1982). Встановлено, що показники червоної крові у більшості пацієнтів були в межах вікової норми. Анемія фіксувалася лише у 15 (10,3 %) дітей.

Таблиця 2.6

**Характеристика шлункового вмісту і випорожнень у обстежених
новонароджених дітей**

Показники	Усі пацієнти (n=146)	I група (n=52)	II група (n=94)	Значимість відмінностей між групами (p)
Шлунковий вміст				
Застійна зелень	76 (52,1%)	34 (65,4%)	42 (44,7%)	0,024 *
Жовч	10 (6,8%)	4 (7,7%)	6 (6,4%)	0,744
Геморагічні виділення	37 (25,3%)	17 (32,7%)	20 (21,3%)	0,164
Характер випорожнень				
Меконій	100 (68,5%)	39 (75,0%)	61 (64,9%)	0,265
Геморагічні виділення	19 (13,0%)	6 (11,5%)	13 (13,8%)	0,801
Відсутній самостійний стул	27 (18,5%)	7 (13,5%)	20 (21,3%)	0,274

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

Таблиця 2.7

**Середні показники лабораторних показників крові у досліджуваних
пацієнтів з НЕК (n=146) на момент шпиталізації**

Показники	M±m	Me (25%-75%)
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,19 ± 0,16	4,1 (3,7-4,5)
Гемоглобін, г/л	138,5 ± 1,6	136,0 (134,0-145,0)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,45 ± 0,70	11,1 (8,7-13,9)
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	185,6 ± 10,4	196,0 (156,0-223,0)
Калій, ммоль/л	4,16 ± 0,15	4,20 (3,65-4,70)
Натрій, ммоль/л	139,7 ± 1,3	139,8 (135,7-143,0)
Лактат, ммоль/л	4,06 ± 0,91	3,90 (1,80-5,88)
Креатинін, мкмоль/л	55,8 ± 3,0	50,1 (46,1-68,2)

На момент шпиталізації лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво спостерігався у 83 (56,8 %) хворих та відображав наявність запалення чи перенесений післяпологовий стрес у новонародженого (рис. 2.3). Незважаючи на неспецифічність змін лейкоцитарної формули при НЕК та інших запальних захворюваннях, виконання цього дослідження є важливим при проведенні диференційної діагностики та оцінки ефективності лікування.

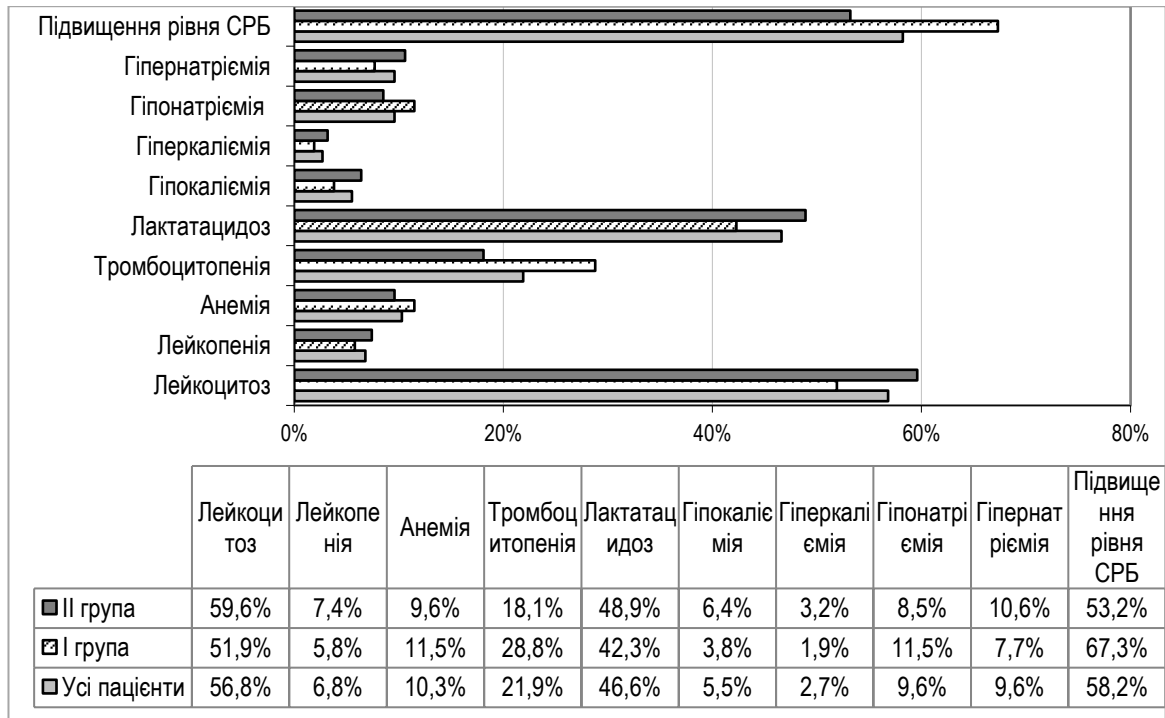


Рисунок 2.3 Частота відхилень лабораторних показників крові у пацієнтів груп дослідження від вікової норми

Примітка. Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,05$).

Тромбоцитопенія та коагуляційні порушення спостерігались у 21,9 % новонароджених, в тому числі у понад 50 % пацієнтів з тяжким перебігом НЕК III стадії, та супроводжувалися розвитком поліорганної недостатності.

Порушення КЛС переважно за рахунок підвищення рівня лактату спостерігалось майже у половини пацієнтів (46,6 %) та вказувало на тяжкі мікроциркуляторні порушення.

Електролітні розлади зустрічалися у вигляді гіпонатріємії (9,6 %) при розвитку важкого парезу кишечника у пацієнтів з НЕК (рис. 2.3). Зниження

вмісту калію у крові відзначалось у 8 (5,5 %) пацієнтів, його підвищення порівняно з віковою нормою – у 4 (2,7 %). Рівень креатиніну виходив за межі вікової норми при розвитку поліорганної недостатності.

Підвищення рівня СРБ у 85 (58,2 %) пацієнтів вказувало на розвиток запалення в організмі дитини, рівень СРБ підвищувався пропорційно ступеню важкості НЕК.

Найбільш частими рентгенологічними симптомами НЕК було розширення кишкових петель (115 дітей – 78,8 %), виявлення пневмоперитонеуму (29 – 19,9 %), вільної рідини в черевній порожнині (24 – 16,4 %) та неперистальтуючої статичної петлі кишечника (23 – 15,8 %) (рис. 2.4).

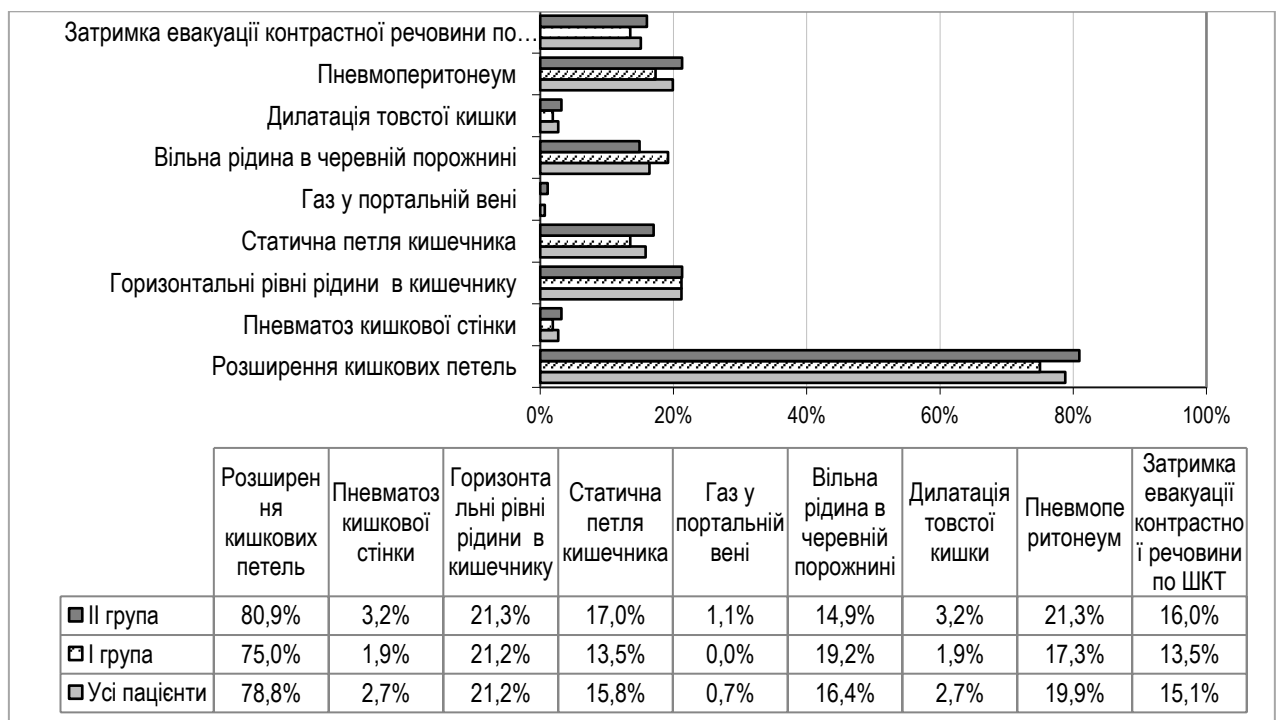


Рисунок 2.4 Частота виявлення рентгенологічних ознак НЕК у новонароджених дітей

Примітка. Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,05$).

За даними ультрасонографічного дослідження органів черевної порожнини (рис. 2.5) встановлено розширення петель кишечника у 115 (78,8 %) хворих, зниження перистальтики кишечника – у 93 (63,7 %),

потовщення стінок кишечника – у 79 (54,1 %), наявність вільного газу і рідини у черевній порожнині – у 24 (16,4 %) і 29 (19,9 %) хворих відповідно.

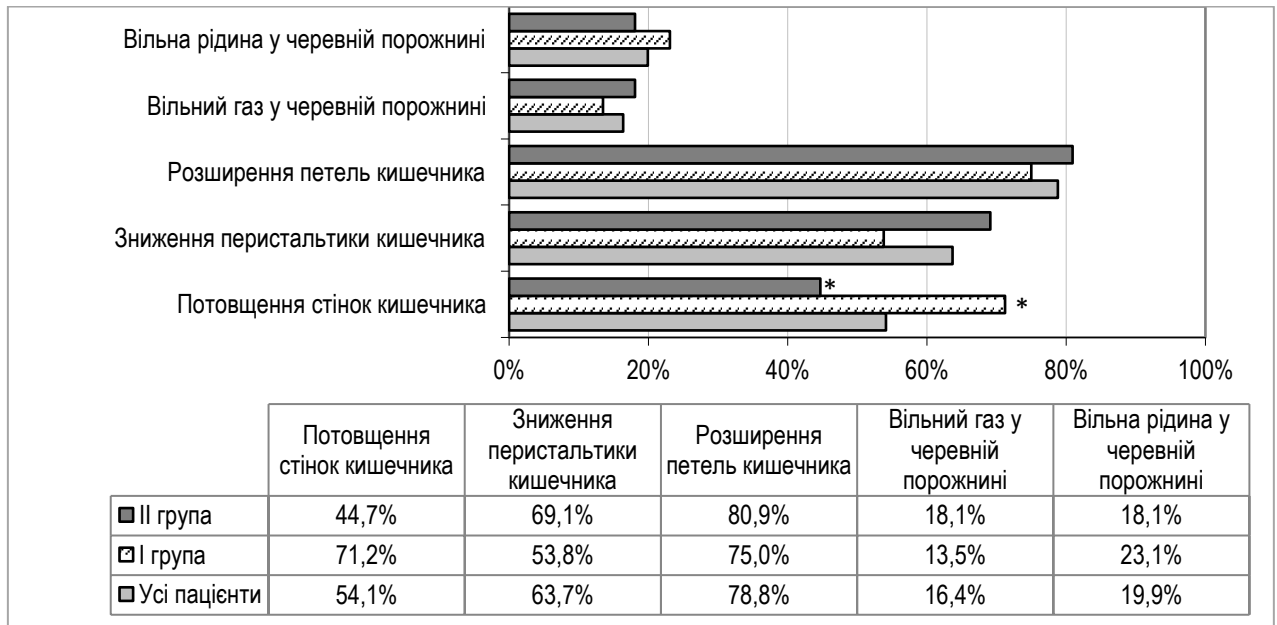


Рисунок 2.5 Частота виявлення ультрасонографічних ознак НЕК у новонароджених дітей

Примітка. * - достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

Таким чином, як свідчать дані табл. 2.1-2.6, рис. 2.1-2.5, обидві виділені групи новонароджених з НЕК на початку дослідження були статистично зіставними за основними демографічними (стать, гестаційний вік) та антропометричними (маса тіла) даними, а також за абсолютною більшістю клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників ($p > 0,05$), що дозволило порівнювати ефективність розробленого авторами методу лікування НЕК.

2.3 Методи дослідження

Під час діагностики використано загальновизнану класифікацію некротичного ентероколіту за Walsh M., Kleigman R. (1986) (див. табл. 1.1).

Довжину окружності живота вимірювали сантиметровою стрічкою на рівні пупка для визначення динаміки її змін у період проведення лікування.

Лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові) дослідження виконувались всім хворим під час надходження до стаціонару та повторювались в разі прогресування НЕК з метою оцінки важкості стану пацієнтів, ефективності проведеної терапії та корекції гомеостатичних порушень.

Основним діагностичним засобом виявлення прогресування та ускладнень НЕК було виконання рентгенограми органів черевної порожнини. Рентгенограму ОЧП виконували всім пацієнтам з підозрою на НЕК у прямій проекції у вертикальному положенні. Пацієнтам з важким загальним станом при неможливості виконання рентгенограми ОЧП у вертикальному положенні виконували оглядову рентгенограму ОЧП на гирці з піднятою грудною клітиною та опущеним тазом. Повторні оглядові рентгенограми виконували при клінічних проявах прогресування НЕК при потребі. Особливу інформаційну цінність для діагностики ускладнених форм НЕК у пацієнтів з надзвичайно малою масою тіла при народженні (500 - 999 г), дуже малою масою тіла при народженні (1000 - 1499 г), пацієнтів з важким загальним станом, які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, та при невідповідності клінічної картини ускладненого НЕК та результатів оглядової рентгенографії було отримано при проведенні рентгенологічного дослідження у боковій проекції на лівому боці. При цьому рентгенологічні симптоми пневмоперитонеуму та наявності вільної рідини у черевній порожнині цих пацієнтів виявлялись утричі частіше, ніж при виконанні оглядових рентгенограм у прямій проекції. У двох пацієнтів II групи, що знаходились у відділенні інтенсивної терапії, при виконанні оглядової рентгенограми було виявлено візуалізацію серповидної зв'язки печінки, що пов'язано з проникненням газу по боки від цієї зв'язки при пневмоперитонеумі. У сумнівних випадках при діагностиці прихованої перфорації кишечника або при проведенні диференційної діагностики між

НЕК та вродженою кишковою непрохідністю використовували рентгенологічне дослідження пасажу рентгенконтрастної речовини по шлунково-кишковому тракту. Хоча за даними з літературних джерел існують певні застереження та небезпека застосування рентгенконтрастних речовин при діагностиці НЕК, нами ускладнень від такого дослідження не отримано. Це досягали за рахунок використання водорозчинних рентгенконтрастних речовин (тріомбраст 76 %) у розведеному фізіологічному розчині в 3-4 рази, та застосування об'єму готового розчину, який дорівнює $\frac{1}{4}$ від фізіологічного повинного однократного об'єму їжі.

Ультразвукове дослідження черевної порожнини проводили всім пацієнтам з НЕК при надходженні до лікарні, в динаміці та при прогресуванні захворювання чи погіршенні стану дитини на апараті LogikBook. Проводилось визначення та оцінка товщини кишкової стінки, характеру перистальтики кишечника, наявності кишкового вмісту, діаметру кишкових петель, наявності вільного газу та/чи вільної рідини в черевній порожнині.

Прилади для БІС (NIRS) складаються з джерела світла (лазера або світлодіода з певним діапазоном довжин хвиль), приймачів випромінювання, блоку реєстрації випромінювання, перетворювача і комп'ютерного модуля. Випромінювання від джерела світла проникає в досліджувану область. Для реєстрації інтенсивності випромінювання після поглинання хроматофорами, як правило, використовується два приймача, розташованих на різній відстані від джерела: проксимальний і дистальний. Проксимальний фотосенсор вимірює частина потоку, що пройшов через поверхневі шари. Дистальний реєструє світловий сигнал після розсіювання в поверхневих і глибоких шарах. Сигнали від приймачів передаються в блок реєстрації випромінювання, далі в перетворювач, де вони проходять аналогову обробку, оцифровуються і передаються в комп'ютерний модуль для реалізації обчислень, результати яких виводяться на екран приладу [107].

Метод NIRS дозволяє розрахувати відношення окисленого гемоглобіну до загального гемоглобіну, яке відображає рівень тканинної оксигенації (кисневої насиченості) rSO_2 [108] і обчислюється за формулою (2.1):

$$rSO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + HHb} \cdot 100 \% \quad (2.1)$$

Значення rSO_2 характеризує локальне насичення кисню і залежить від динамічного балансу між доставкою і споживанням кисню тканинами. Зниження абсолютного значення rSO_2 може бути обумовлене як підвищенням тканинної екстракції кисню, так і зниженням доставки кисню.

Морфометричні дослідження мікроциркуляторного судинного русла показали, що на венозний компонент припадає близько 75–85 % обсягу крові. Відповідно, дані, отримані в ході дослідження тканинної оксигенації методом NIRS, відображають середньо-зважену (на 75–85 % венозну) концентрацію оксигемоглобіну в досліджуваній ділянці [110].

Обчислюють розрахункові показники, що характеризують регіонарний кровообіг. Виміряні методом NIRS значення регіонарної оксигенації дозволяють розрахувати такі фізіологічні показники, як фракційна екстракція кисню тканинами (Fractional tissue oxygen extraction, FTOE) і вісцерально-церебральний коефіцієнт оксигенації (splanchnic-cerebro oxygenation ratio, SCOR), які широко використовуються для оцінки рівня перфузії і метаболізму досліджуваного регіону [108–110].

Оскільки FTOE являє собою відношення спожитого тканиною кисню до загальної кількості доставленого кисню, при розрахунку FTOE можна використовувати формулу (2.2)

$$FTOE = \frac{SaO_2 - rSO_2}{SaO_2}, \quad (2.2)$$

де SaO_2 — показник сатурації артеріальної крові, отриманий методом пульсоксиметрії, а rSO_2 — значення регіонарної оксигенації, отримане методом NIRS.

У свою чергу, співвідношення оксигенації у вісцеральних органах і тканинах мозку характеризує коефіцієнт SCOR, отриманий на основі NIRS і обчислюється за формулою (2.3):

$$SCOR = \frac{rsSO_2}{rcSO_2} \cdot 100 \%, \quad (2.3)$$

де $rsSO_2$ — показник вісцеральної (спланхнічної) оксигенації, а $rcSO_2$ — церебральної оксигенації.

Дослідження вісцеральної (печінкової та кишкової) — $A-rSO_2$ та церебральної ($C-rSO_2$) регіонарної насиченості тканин киснем виконувалося неінвазивним чином в режимі реального часу наступним чином: через непошкоджені кожні покрови, на шкіру передньої черевної стінки та лоба накладають електроди вісцеральних оптичних сенсорів «SomaSensor», «Covidien» (USA) і впливають інфрачервоним світлом системи оптичної спектроскопії INVOS, «Covidien» (USA), в діапазоні хвиль 650–1100 нм, використовуючи соматичний неонатальний оптичний сенсор «SomaSensor», реєструють регіонарний рівень насиченості тканин киснем — rSO_2 і визначають порушення кровотоку або пошкодження тканин.

Показник rSO_2 відображає баланс між доставкою кисню та його споживанням в тканинах і, отже, може використовуватися в якості індикатора недостатньої перфузії тканин і оксигенації.

Абдомінальне rSO_2 безперервно реєстрували з використанням системи оптичної спектроскопії (INVOS, Covidien) In-Vivo двома соматичними датчиками, які розміщували у правому підребер'ї паралельно реберній дузі та по середній лінії розташовуючи поперечно вище чи нижче пупка. Реєстрація змін rSO_2 проводилась автоматично кожні 15 секунд у вигляді процентного значення на моніторі, графіка залежності тканинної оксигенації за одиницю часу на моніторі INVOS та записом на електронний носій інформації для подальшої статистичної обробки. Датчик, що знаходився у правому підребер'ї відображав тканинну оксигенацію печінки ($A-rSO_2-1$). Датчик, що знаходився по середній лінії вище пупка (при вазі тіла більше 2500 г) та нижче пупка (при вазі тіла менше 2500 г) відображав регіонарну тканинну

оксигенацію кишечника (A-rSO₂-2). Датчик, що знаходився на лобі, відображав регіонарну тканинну оксигенацію головного мозку (Ц-rSO₂).

Світловий промінь в діапазоні хвиль 650–1100 нм проникає через тканини передньої черевної стінки, а з іншого боку, вибірково поглинається специфічними речовинами хромофорів: окси-, дезоксигемоглобіном, цитохром-С-оксидазою тощо. Відбитий промінь потрапляє на приймач. Оскільки вміст окси-, і дезоксигемоглобіну в тканинах кишки в десятки разів перевершує вміст решти хромофорів, то надається можливість оцінювати стан гемоглобіну за кисневим статусом.

Заданий хвильовий діапазон 650–1100 нм є оптимальним для вимірів rSO₂, оскільки відповідає діапазону природного проникнення світла через тканини тіла та його безперешкодного поглинання природними хромофорами, а визначення стану кровотоку або стінки кишечника набуває інформативності, як його відхилення від природної спроможності.

Визначення рівня A-rSO₂ через передню черевну стінку найбільш інформативне, оскільки здійснюється на ділянці проекції кишечника.

Використання двох сенсорів відбитого інфрачервоного світла, розташованих на певній відстані між собою, зумовлене необхідністю виключення контамінації одержуваних значень A-rSO₂ за рахунок екстравісцеральної крові, яка протікає в судинах тканин черевної стінки. Це дозволяє відокремлювати саме ту частину світлового пучка, яка характеризує тканини черевної стінки, саме ту частину світла, яка характеризує стінку кишки, й високоточно визначати саме вісцеральну сатурацію за рахунок автовіднімання екстравісцерального компонента.

За цих умов визначення рівня насичення тканин кишечника киснем через передню черевну стінку шляхом оптичної спектроскопії, із застосуванням інфрачервоного світла та вісцеральних оптичних сенсорів, в діапазоні оптичних хвиль 650–1100 нм збільшує точність діагностики життєздатності стінки кишечника, у порівнянні з іншими інструментальними

методами дослідження, дозволяючи диференціювання стадій захворювання та оцінку розповсюдження ураження стінок кишечника при використанні.

Додаткові переваги БІС над іншими інструментальними методами дослідження полягають в оперативності, об'єктивності, репрезентативності, можливості виявлення і розширення картини порушень кровообігу стінки, в оцінці життєздатності кишечника на ранніх етапах захворювання.

Під час експериментальної оцінки властивостей БІС, рівень $A-rSO_2$ та $Ц-rSO_2$ визначали кожні 15 секунд при появі перших симптомів та підозри на НЕК, при прогресуванні НЕК та клінічних проявах ускладнень НЕК від 1 доби до 5 діб.

Рівень $A-rSO_2$, визначений оптичним сенсором «SomaSensor» (%) і графік залежності тканинної оксигенації за одиницю часу, відображались на моніторі INVOS, з можливістю запису на електронному носію інформації (рис. 2.6, 2.7).



Рисунок 2.6 Фото пацієнта Б. (історія хвороби № 2296) під час проведення близько-інфрачервоної спектроскопії

Методом NIRS (INVOS, Covidien Medtronic, США) здійснювали моніторинг (до 24 годин) показників церебральної та абдомінальної регіонарної оксиметрії у пацієнтів з клінічною картиною НЕК одразу після надходження їх до стаціонару та при прогресуванні захворювання.

Динамічне спостереження хірургом та вимірювання регіонарної оксигенації завершувалось при покращенні соматичного стану пацієнта та клінічно-рентгенологічної картини відсутності НЕК. При прогресуванні клінічно-рентгенологічної картини НЕК динамічне спостереження та вимірювання абдомінальної регіонарної оксиметрії продовжувалося до проведення абдоміоцентезу або до оперативного втручання.

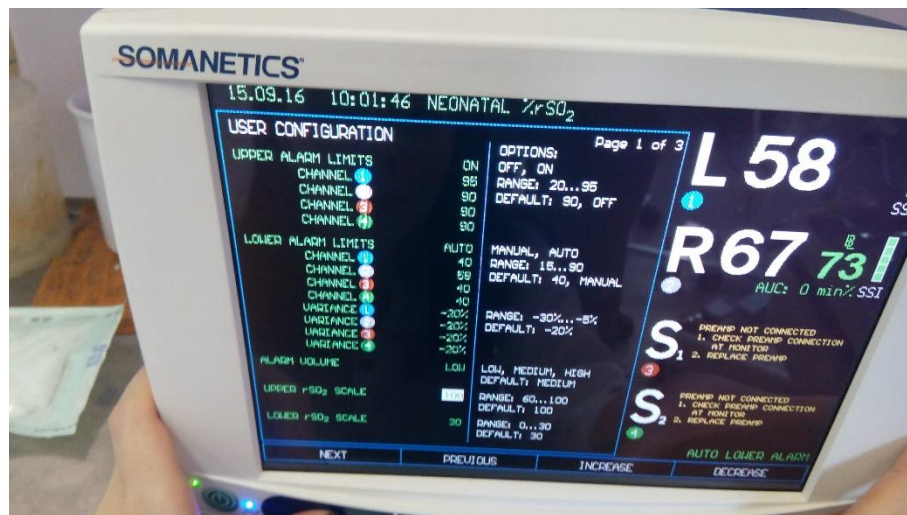


Рисунок 2.7 Монітор обладнання для проведення близько-інфрачервоної спектроскопії

Для патогістологічного дослідження направляли матеріал, який отримували під час оперативного втручання, виконуючи резекцію некротизованої ділянки кишечника у пацієнтів з ускладненими формами НЕК. Враховуючи те, що під час оперативного втручання оцінити мікроскопічні зміни необоротних некротичних змін в стінці кишечника неможливо, а хірургу потрібно приймати рішення як закінчити оперативне втручання, ми виконували економну резекцію очевидно некротичної ділянки кишечника. Отриманий матеріал фіксувався у 10 % формаліні з наступним виготовленням парафінових блоків. Препарати забарвлювали гематоксилін-еозином та пікрофуксином з додатковим забарвленням по Романовському-Гімзе на мікрофлору.

Всім пацієнтам з НЕК проводилася раціональна антибактеріальна терапія. Враховуючи низький процент виявлення бактеріологічним методом мікроорганізмів у біологічних рідинах та калі пацієнтів з НЕК проводили емпіричну антибактеріальну терапію, яка включала в собі спектр можливих вірогідних грампозитивних чи грамнегативних збудників, грибкової та анаеробної мікрофлори чи їхню комбінацію.

Дуже важливим моментом в лікуванні дітей з перфоративним НЕК є якість і тривалість передопераційної підготовки. Після встановлення показань до оперативного втручання проводилась передопераційна підготовка, яка включала в себе: нормалізацію артеріального тиску, корекцію кислотно-лужного стану, електролітного балансу, гіповолемії, підбір адекватних параметрів вентиляції, інфузійну терапію для підтримання діурезу на рівні 1,5–2,0 мл/кг/г, антибактеріальну терапію, введення компонентів крові за показанням та імунотерапію (введення внутрішньовенного імуноглобуліну – біовен моно, октагам тощо), корекцію болю, проводилось повне парентеральне харчування. Обов'язковим була відміна ентерального харчування та постійна декомпресія шлунку зондом. Тяжкість стану новонародженого з НЕК була обумовлена наявністю та вираженістю супутніх вад розвитку та ступенем інтоксикаційного синдрому, ексикозу, наявності аспіраційної пневмонії, розладів КЛБ, КІБ .

Одним з супутників ускладнених форм НЕК є інтраабдомінальна гіпертензія [142]. Вона розвивається зазвичай тоді, коли тиск у закритій черевній порожнині стійко підвищується вище 20 мм рт. ст. та в результаті зниження перфузійного тиску виникає порушення кровообігу органів черевної порожнини. Підвищений тиск в черевній порожнині кваліфікується як інтраабдомінальна гіпертензія. Критичний рівень інтраабдомінальної гіпертензії це абдомінальний компартмент-синдром. Саме цей клінічний синдром у більшості випадків визначав перебіг та результат лікування ускладнених форм НЕК. Результатом прогресування інтраабдомінальної гіпертензії є розвиток синдрому поліорганної недостатності [108].

Додатково пацієнтам другої групи виконували вимірювання інтраабдомінального тиску. Тиск у черевній порожнині вимірювали непрямим методом, шляхом катетеризації сечового міхура за наступною методикою: пацієнт знаходиться в горизонтальному положенні, через двоканальний уретральний катетер Фолея виділяли сечу з сечового міхура, в сечовий міхур вводили 3,0 мл фізіологічного розчину (кількість рідини рекомендована погоджувальною комісією по проблемі синдрому інтраабдомінальної гіпертензії) [142]. Вивідний канал катетеру з'єднували з апаратом Вальдмана. Нульовою точкою вважали рівень лобкового симфізу. Трансуретрально тиск вимірювався у мм вод. ст., та переводився у одиниці ртутного стовпа за формулою: $1 \text{ мм рт. ст.} = 1,36 \text{ см вод. ст.}$

В динаміці проводили вимірювання обводу живота у всіх пацієнтів з НЕК на рівні пупка мінімум у трьох вимірах, проведених з інтервалом 4-6 годин.

При неясній клінічно-рентгенологічній картині для проведення диференційного діагнозу у сумнівних випадках проводили абдомінальну пункцію або абдоміоцентез (за результатом пункції) у типовій точці у правій чи лівій здухвинній ділянці та оцінювали характер пунктату:

а) прозорий, серозний, в незначній кількості – характерний для НЕК I – II ст.;

б) серозний, прозорий, значна кількість – характерний для НЕК II-B ст, у черевній порожнині залишали дренажний катетер на декілька діб для контролю за вмістом черевної порожнини;

в) серозно – геморагічний, незалежно від кількості – характерний для НЕК III-A ст.;

г) геморагічний, або гемолізована кров, газ, домішки кишкового вмісту — характерний для III-B ст.

Важливим етапом передопераційної підготовки ускладнених форм НЕК було виконання дренивання черевної порожнини. Це забезпечує зниження інтраабдомінального тиску, поліпшує перфузію органів черевної порожнини

та нирок, зменшує прояви інтоксикаційного синдрому, дозволяє проводити санацію черевної порожнини розчинами антисептиків. Дренування черевної порожнини виконувалось у відділенні інтенсивної терапії з застосуванням місцевої анестезії. Після обробки операційного поля розчинами антисептиків проводився розтин шкіри довжиною до 0,5 см в правій чи лівій нижній боковій ділянці живота у точці, що розташована на кордоні середньої та зовнішньої третини лінії, проведеної від передньої верхньої здухвинної ості до пупка. Затискачем типу «москіт» виконувалися роз'єднання м'язів передньої черевної стінки та прокол парієтальної очеревини. В черевну порожнину вводились 2 дренажні трубки для евакуації повітря та патологічного виділення, санації черевної порожнини антисептиками. Позитивним результатом дренування черевної порожнини вважали при отриманні газу чи патологічного вмісту (калу, геморагічного випоту, запальної перитонеальної рідини). Отриману перитонеальну рідину під час пункції відправляли на цитоскопічне, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження. Перитонеальний дренаж залишався в черевній порожнині на весь період передопераційної підготовки до моменту оперативного втручання чи зникнення симптомів перфорації та відновлення пасажу по кишечнику. Необхідно зазначити, в разі виявлення пацієнта з ускладненим НЕК в іншому лікувальному закладі, дренування черевної порожнини виконувалось перед транспортуванням до спеціалізованого дитячого хірургічного відділення безпосередньо лікарем-консультантом дитячим хірургом в цьому лікувальному закладі. Серед всіх дренувань черевної порожнини виникали наступні ускладнення: кровотеча з місця дренування – 3, надбана вентральна грижа – 1. Кровотеча з місця дренування зупинилась самостійно. У жодному випадку при дренуванні органів черевної порожнини не було пошкоджено кишечник. Оперативне втручання всім дітям з ускладненими формами НЕК проводилось під загальним знеболенням з продовженою епідуральною анестезією[143].

Лапаротомію виконували правобічним трансректальним чи поперечним доступом. Обсяг оперативного лікування залежав від розповсюдження патологічного процесу та ступеня пошкодження кишечника. За нашими даними, при НЕК в умовах перитоніту, на фоні важкого загального стану дитини, первинне ушивання виразкових дефектів, створення первинних анастомозів веде до невиправданої значної кількості ускладнень у вигляді неспроможності анастомозів, виникненню нових перфорацій в триваючому некрозі кишечника. У зв'язку з чим, при НЕК з реактивним перитонітом, розповсюдженим некрозом кишечника та множинних перфораціях, на фоні важкого стану хворого, виконували економну резекцію некротизованого кишечника та накладали виключно роз'єднуючі кінцеві чи подвійні кишкові стоми з метою відключення ураженої ділянки кишечника, проводили санацію та дренивання черевної порожнини. У пацієнтів з непрохідністю в інфільтраті на фоні НЕК проводили виведення одноствольної тонкокишкової стоми для виключення інфільтрату. У цих новонароджених, відповідно, частіше розвивався «синдром короткої кишки»[140, 143]. Виведення стоми при НЕК, на нашу думку, забезпечує виконання основних задач при розвитку ускладнених форм НЕК: зменшує час операції та загальної анестезії на фоні тяжкого стану дитини порівняно з операціями резекцій кишечника з накладанням анастомозів; виключення ураженої частини кишечника з травлення та швидку декомпресію кишечника; зменшення внутрішньочеревинного тиску та поліпшення перфузії органів черевної порожнини; сприяє зниженню ендогенної інтоксикації. Раннє реконструктивне втручання на фоні септичного стану було вкрай небажано. Зв'язку з чим, після відновлення центральної та периферичної гемодинаміки, виходу дитини з токсико-септичного шоку (зазвичай на 5–9 добу після первинної операції), проводили рентгенологічний контроль на прохідність відвідного відділу кишечника, пацієнтам з подвійною кишковою стомою застосовували оклюзійні пов'язки з

проведенням відстроченого реконструктивного оперативного втручання [143].

Для позначення числових значень та розмірів загальноприйнятих фізичних величин використовували одиниці СІ.

Для статистичного опису і порівняння кількісних (безперервних і дискретних) показників, розподіл яких було нормальним (за критерієм Шапіро-Уїлка), використовували параметричні характеристики – середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m), 95 % довірчий інтервал (95% ДІ), стандартне відхилення (SD), та методи порівняння – t -тест Стьюдента з урахуванням однородності дисперсій (критерій Фішера) для незалежних вибірок (порівняння між групами) та T -тест Стьюдента для залежних вибірок (порівняння у динаміці). При відхиленні розподілу кількісних ознак від нормального закону та при аналізі показників у малих вибірках (до 20 спостережень) використовували непараметричні характеристики і методи порівняння – медіану (Me), інтерквартильний розмах (25% - 75%), U -критерій Манна-Уїтні, W -критерій Вілкоксона [144]. Для якісних показників використовували методи непараметричної статистики: оцінку статистичної значущості відмінностей відносних показників (частот, часток) в таблицях спряженості 2×2 проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ), в інших випадках – за допомогою критерію Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Розробку прогностичного протоколу здійснено за допомогою послідовного аналізу Вальда А. у модифікації Гублера Є. В. [144–148] із визначенням сили впливу фактора (η^2 ; %), інформативності (I ; біт) за стандартною методикою [147]. Для математичного моделювання оцінки доцільності оперативного лікування застосовано покроковий дискримінантний аналіз.

Про діагностичну цінність судили за величиною наступних показників: чутливості (відношення істинно позитивних до суми істинно позитивних та

помилково негативних результатів), специфічністю (відношення істинно негативних до суми істинно негативних та помилково позитивних результатів), позитивної передбачувальної цінності (відношення істинно позитивних до суми істинно позитивних та помилково позитивних результатів), негативної передбачувальної цінності — відношення істинно негативних результатів до суми істинно негативних та помилково негативних.

Порогове значення р-рівня при перевірці усіх гіпотез прийнято $< 0,05$ [149]. Систематизацію даних дослідження, аналітичну візуалізацію проводили із застосуванням ліцензованих програм Microsoft Excel 2016 (00201-10554-16848-AA351), клініко-статистичні розрахунки — у Statsoft Statistica 6.1 (AGAR909E415822FA) [144, 150].

Висновки до розділу 2

1. Провідними клініко-анамнестичними характеристиками новонароджених дітей з НЕК є: гестаційний вік від 26 до 36 тижнів (медіана 32 тижні), низька маса тіла при народженні (28,8 % до 1500 г) та оцінка за шкалою Апгар на 5-ій хвилині (30,8 % від 3 до 6 балів), висока частота супутньої патології – вроджених вад серця (9,6 %), уражень ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу (17,1 %), респіраторного дистрес-синдрому (24,0 %).

2. Маніфестація НЕК здебільшого (74,0 % випадків) відбувається через 11-15 діб після народження, частка раннього дебюту захворювання (до 5 діб) близько 7 %.

3. Переважними локальними симптомами НЕК є: здуття живота (82,2 %), болючість при пальпації (88,4 %), зниження перистальтичних шумів кишечника (63,7 %). В лабораторних показниках домінують лейкоцитоз (56,8 %), підвищення рівня СРБ (58,2 %), лактатацидоз (46,6 %), тромбоцитопенія (21,9 %).

4. В рентгенологічній картині НЕК переважали ознаки розширення кишкових петель (78,8 %), пневмоперитонеуму (19,9 %), вільної рідини в

черевній порожнині (16,4 %) та неперистальтуючої статичної петлі кишечника (15,8 %), що підтверджувалось і доповнювалось даними ультрасонографічного дослідження органів черевної порожнини: зниження перистальтики кишечника (63,7 %), потовщення стінок кишечника (54,1 %).

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях здобувача :
[125, 154, 155].

РОЗДІЛ 3

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕКРОТИЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ

3.1 Особливості клінічного перебігу та оцінка провідних симптомів некротичного ентероколіту у новонароджених дітей

З метою визначення особливостей клінічного перебігу НЕК у новонароджених дітей і показань до хірургічного лікування нами проведено аналіз клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів груп дослідження в залежності від тяжкості перебігу захворювання. При цьому, враховуючи більшу кількість спостережень, поглиблений аналіз проведено на прикладі новонароджених з НЕК основної групи (II група).

Як було показано у розділі 2, пік захворюваності на НЕК приходився на 30–32 тижні постконцептуального віку. При цьому найбільш тяжкі форми НЕК спостерігалися у пацієнтів з постконцептуальним віком 32 тижні (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 Пацієнт Ш. (історія хвороби № 306) з некротичним ентероколітом, гестаційний вік 32 тижні

У клінічному аспекті чисельність ускладнених форм НЕК у новонароджених складала 28,1 % (41 дитина з 146). Серед 52 новонароджених I групи неускладнений перебіг НЕК (без перфорації) реєструвався у 34 (65,4 %) дітей, ускладнений (з перфорацією) – у 18 (34,6 %) пацієнтів. Серед 94 новонароджених основної групи (II група) неускладнений перебіг НЕК реєструвався у 71 (75,5 %) дітей, ускладнений – у 23 (24,5 %) пацієнтів.

Нами простежена залежність ускладнених форм НЕК від маси тіла дитини при народженні (табл. 3.1), яка характеризувалась тенденцією до зростання у дітей з малою та дуже малою масою тіла ($r=+0,24$; $p<0,01$). Частота ускладнених форм НЕК серед новонароджених з масою тіла 500-999 г складає 42,9 %, з масою 1000-1499 г – 66,7 %, з масою 1500-2499 г і ≥ 2500 г – 16,7 % і 21,4 % від загальної кількості пацієнтів з НЕК з відповідною масою тіла при народженні.

Таблиця 3.1

Частота розвитку ускладнених форм НЕК у залежності від маси тіла дитини при народженні

Маса тіла при народженні, г	Усі пацієнти (n=41/146)	I група (n=18/52)	II група (n=23/94)
≥ 2500	3/ 14 (21,4%)*	1/ 5 (20,0%)*	2/ 9 (22,2%)
1500-2499	15/ 90 (16,7%)*#	6/ 30 (20,0%)*	9/ 60 (15,0%)*#
1000-1499	14/ 21 (66,7%)	8/ 11 (72,7%)	6/ 10 (60,0%)
500-999	9/ 21 (42,9%)	3/ 6 (50,0%)	6/ 15 (40,0%)

Примітки:

1. В чисельнику вказана абсолютна кількість хворих з ускладненими формами НЕК, в знаменнику – загальна кількість хворих з відповідною масою тіла;

2. * – $p<0,05$ порівняно з показником при масі тіла 1000-1499 г;

3. # – $p<0,05$ порівняно з показником при масі тіла 500-999 г.

Незважаючи на гострий початок захворювання у більшості пацієнтів II групи, гіпертермічний синдром (температура тіла $\geq 38^{\circ}$ C) мав місце у 37

(52,1 %) дітей з неускладненим НЕК та у 17 (73,9 %) дітей з ускладненою формою НЕК ($p=0,09$ за ТКФ).

За даними клінічного обстеження встановлено, що наростання симптомів неможливості ентерального годування (синдром ентеральної недостатності): застійна зелень у шлунку, ослаблення аускультативно перистальтичних шумів кишечника, здуття, болючість та (або) напруженість живота супроводжувало погіршення загального стану пацієнтів та розвиток ускладнених форм НЕК (табл. 3.2). Означені симптоми виявлялись у 82,6 – 100 % пацієнтів з ускладненим перебігом НЕК, в той час як при неускладнених формах вони реєструвались достовірно рідше – від 7,0 % ($p<0,001$) до 83,1 % ($p<0,05$). При цьому характер випорожнень був менш інформативним для оцінки тяжкості стану пацієнта ($p>0,05$).

Таблиця 3.2

**Характеристика шлунково-кишкових симптомів у пацієнтів II групи
в залежності від перебігу НЕК**

Показники	Неускладнений (без перфорації) НЕК (n=71)	Ускладнений (з перфорацією) НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
Шлунковий вміст			
Застійна зелень	19 (26,8%)	23 (100,0%)	<0,001*
Жовч	2 (2,8%)	4 (17,4%)	0,030*
Геморагічні виділення	14 (19,7%)	6 (26,1%)	0,562
Характеристика передньої черевної стінки живота			
Здуття	51 (71,8%)	23 (100,0%)	0,003*
Виражений венозний малюнок	6 (8,5%)	23 (100,0%)	<0,001*
Синюшне забарвлення	5 (7,0%)	14 (60,9%)	<0,001*
Пастозність	8 (11,3%)	18 (78,3%)	<0,001*
Болючість	59 (83,1%)	23 (100,0%)	0,035*
Напруженість	5 (7,0%)	23 (100,0%)	<0,001*

Продовження таблиці 3.2

Показники	Неускладнений (без перфорації) НЕК (n=71)	Ускладнений (з перфорацією) НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
Тимпаніт перкуторно	28 (39,4%)	9 (39,1%)	1,00
Зникнення печінкової тупості при перкусії	0 (0,0%)	14 (60,9%)	<0,001*
Ослаблення перистальтичних шумів кишечника	36 (50,7%)	19 (82,6%)	0,008*
Характер випорожнень			
Меконій	49 (69,0%)	12 (52,2%)	0,208
Геморагічні виділення	8 (11,3%)	5 (21,7%)	0,295
Відсутній самостійний стул	14 (19,7%)	6 (26,1%)	0,562

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

Гіперемія та пастозність передньої черевної стінки, зовнішніх статевих органів, посилення венозного малюнку свідчать про наявність запалення всередині черевної порожнини (абсцес, некроз кишечника) та були пізніми проявами НЕК [42].

Аналіз динаміки змін (Δ) окружності живота у досліджуваних пацієнтів протягом 24 годин спостереження показав її суттєве збільшення в підгрупах з різним перебігом НЕК (табл. 3.3). Проте більш виражені зміни відбувались при ускладнених формах НЕК – збільшення обводу живота на $10,0 \pm 0,39$ мм від початкових рівнів вже через 12 годин, яке супроводжувалося клініко-рентгенологічною картиною НЕК III стадії.

Аналіз лабораторних показників крові у пацієнтів з НЕК показав вираженість порушень при ускладненому перебігу захворювання (рис. 3.2).

Таблиця 3.3

Динаміка показників приросту (Δ) обводу живота у пацієнтів з некротичним ентероколітом у залежності від перебігу НЕК, $M \pm m$, мм

Час спостереження	Неускладнений НЕК (n=71)	Ускладнений НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
6 годин	3,1 \pm 0,12	7,2 \pm 0,42	<0,001 *
12 годин	3,2 \pm 0,13	10,0 \pm 0,39 #	<0,001 *
18 годин	4,9 \pm 0,15 #	14,9 \pm 0,48 #	<0,001 *
24 години	5,1 \pm 0,22	17,1 \pm 0,37 #	<0,001 *

Примітки:

1. (p) розраховано за t-критерієм Стьюдента;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05);
3. # – достовірні відмінності порівняно з попереднім періодом спостереження (за T-тестом Стьюдента).

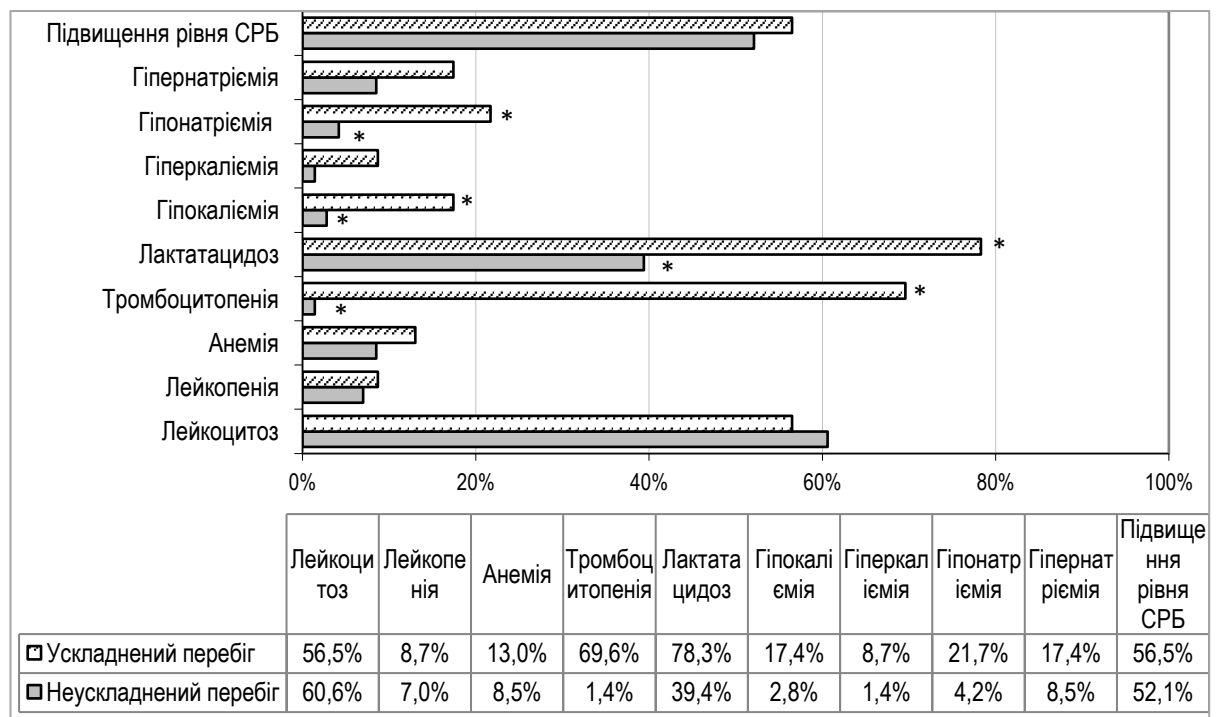


Рисунок 3.2 Частота відхилень від вікової норми лабораторних показників крові у пацієнтів з різним перебігом НЕК

Примітка. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

Характерною ознакою прогресування НЕК було зниження числа тромбоцитів (тромбоцитопенія) у 16 (69,6 %) дітей та метаболічний ацидоз у 18 (78,3 %) пацієнтів ($p < 0,001$ і $p = 0,002$ порівняно з неускладненим перебігом за критерієм ТКФ). Середній рівень тромбоцитів у крові пацієнтів з ускладненим перебігом НЕК становив $70 (50-190) 10^9/л$, при неускладненому – $210 (180-240) 10^9/л$ ($p < 0,001$ за U-критерієм).

Суттєве підвищення рівня лактату при ускладненому перебігу НЕК у динаміці спостереження (табл. 3.4), свідчить про наявність важкої тривалої тканинної гіпоксії у пацієнтів з НЕК, незважаючи на проведену інтенсивну терапію [42].

Таблиця 3.4

Динаміка показників рівня лактату у пацієнтів з НЕК у залежності від стадії некротичного ентероколіту, $M \pm m$, ммоль/л

Час спостереження	Неускладнений НЕК (n=71)	Ускладнений НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
6 годин	$4,5 \pm 0,18$	$12,4 \pm 0,56$	$< 0,001$ *
12 годин	$4,8 \pm 0,19$	$13,1 \pm 0,79$	$< 0,001$ *
24 години	$5,1 \pm 0,25$	$17,2 \pm 0,48$ #	$< 0,001$ *

Примітки:

1. (p) розраховано за t-критерієм Стьюдента;
2. * - достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$);
3. # – достовірні відмінності порівняно з попереднім періодом спостереження (за T-тестом Стьюдента).

3.2 Результати інструментальної діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених дітей з різним перебігом захворювання

3.2.1 Результати рентгенологічної діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.

На сьогоднішній день виконання рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини залишається важливим об'єктивним методом

діагностики, виявлення прогресування та контролю за перебігом захворювання, а також діагностики ускладнених форм НЕК.

Рентгенологічні прояви НЕК представлені у таблиці 3.5. Найбільш частими рентгенологічними симптомами ускладнених форм НЕК було розширення петель кишечника (100 %), виявлення пневмоперитонеуму (87,0 %), вільної рідини в черевній порожнині (52,2 %) та неперистальтуючої статичної петлі кишечника (56,5 %) [42].

Таблиця 3.5

Рентгенологічні симптоми НЕК у обстежених пацієнтів з різним перебігом захворювання

Рентгенологічний симптом	Неускладнений НЕК (n=71)	Ускладнений НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
Розширення петель кишечника	53 (74,6%)	23 (100,0%)	0,005*
Пневматоз стінки кишечника	2 (2,8%)	1 (4,3%)	1,00
Газ у порталній вені	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1,00
Статична петля кишки	3 (4,2%)	13 (56,5%)	<0,001*
Токсична дилатація товстої кишки	0 (0,0%)	3 (13,0%)	0,013*
Вільна рідина в черевній порожнині	2 (2,8%)	12 (52,2%)	<0,001*
Затримка евакуації контрастної речовини по ШКТ	9 (12,7%)	6 (26,1%)	0,187
Пневмоперитонеум	0 (0,0%)	20 (87,0%)	<0,001*

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

Рентгенологічна картина обмеженого пневматозу стінки кишечника у пацієнта з неускладненою формою НЕК відображена на рис. 3.3.

Приклад рентгенографічної картини випадку пневмоперитонеуму у пацієнта з перфоративною формою НЕК наведено на рис. 3.4.

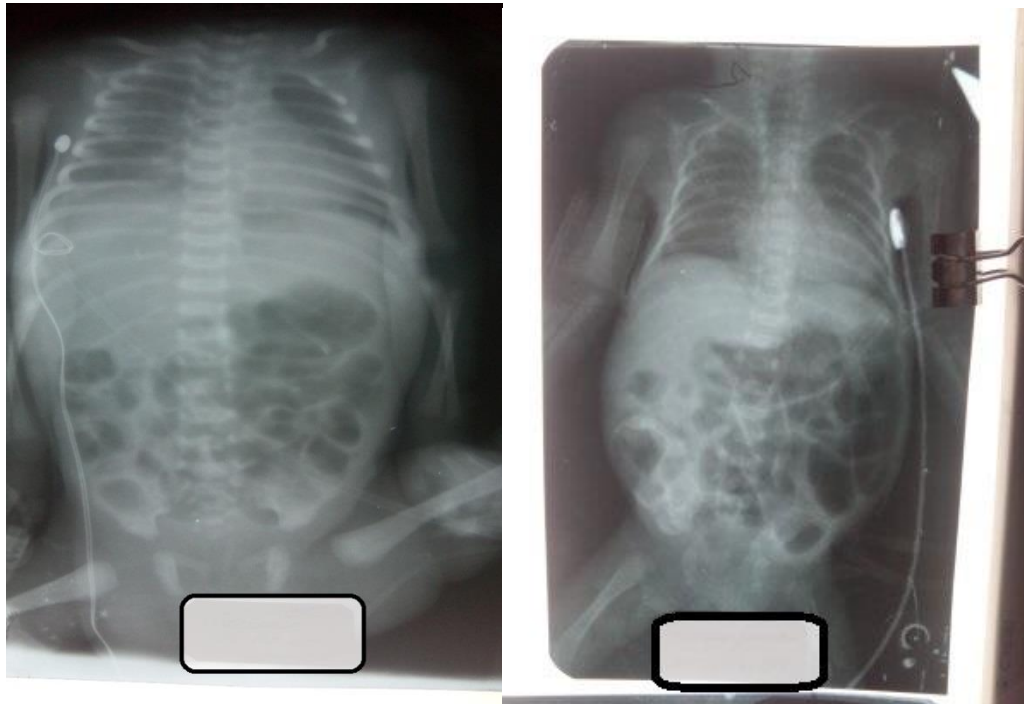


Рисунок 3.3 Обмежений пневматоз стінки кишечника у пацієнта з неускладненою формою НЕК



Рисунок 3.4 Пневмоперитонеум у пацієнта з перфоративною формою НЕК при виконанні рентгенограми у горизонтальній позиції

Рентгенограму пацієнта з перфоративною формою НЕК та пневмоперитонеумом при виконанні рентгенографії на лівому боці показано на рис. 3.5.



Рисунок 3.5 Пневмоперитонеум у пацієнта з перфоративною формою НЕК при виконанні рентгенограми на лівому боці

Рентгенологічним способом можна візуалізувати серповидну зв'язку печінки у пацієнта з НЕК та пневмоперитонеумом (рис. 3.6).

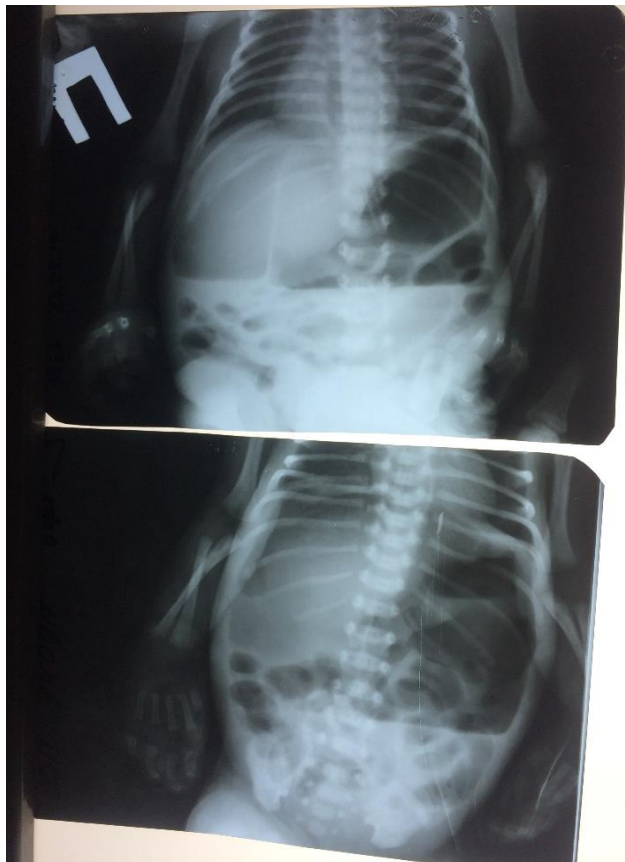


Рисунок 3.6 Візуалізація серповидної зв'язки печінки у пацієнта з НЕК та пневмоперитонеумом

3.2.2 Результати ультразвукової діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.

Рентгенологічні ознаки, що включені у критерії Белла, ідентифікували за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, яке проводили пацієнтам з різними стадіями НЕК новонароджених. У всіх випадках УЗД виявило порушення, знайдені при рентгенологічних дослідженнях, і включали: наявність пневматозу кишечника, ознаки обструкції кишечника, вільного повітря у черевній порожнині і зниження пневмотизації кишечника. Крім того, за допомогою УЗД отримані зображення потовщеної з підвищеною ехогенністю стінки кишечника. У нашому дослідженні пневматоз кишечника був виявлений за допомогою УЗД у 4 дітей, тоді як при рентгенологічному дослідженні виявлено тільки в трьох випадках (табл. 3.5, 3.6). Крім того, пневматоз кишечника ідентифікувався за допомогою УЗД до появи клінічних і рентгенологічних симптомів НЕК у 2 пацієнтів з надзвичайно низькою масою тіла та ознаками непереносимості ентерального годування [42, 151–153].

Таблиця 3.6

Характеристика ультразвукових симптомів у пацієнтів з некротичним ентероколітом і різним перебігом захворювання, $M \pm m$ або абс. (%)

Показник	Неускладнений НЕК (n=71)	Ускладнений НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
Товщина стінки кишечника, мм	1,7±0,05	2,0±0,10	0,005*
Пневматоз стінки кишечника	1 (1,4%)	3 (8,7%)	0,044*
Гіпоперистальтика кишечника	58 (81,7%)	15 (65,2%)	0,148
Відсутність перистальтики кишечника	1 (1,4%)	4 (17,4%)	0,012*
Вільна рідина в черевній порожнині	2 (2,8%)	15 (65,2%)	<0,001*

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ або за t-критерієм;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

За допомогою рентгенконтрастного дослідження органів черевної порожнини виявлено ознаки кишкової непрохідності на фоні клінічних проявів НЕК в однієї дитини. Ознаки обструкції кишечника також були виявлені при УЗД. Рентгенологічні ознаки пневмоперитонеуму виявили у 20 з 94 (21,3 %) дітей з НЕК, при УЗД ці ознаки були також ідентифіковані. За допомогою УЗД у 17 пацієнтів з НЕК була виявлена вільна рідина в черевній порожнині. При рентгенологічному дослідженні виявили наявність рідини в черевній порожнині у 14 дітей. Під контролем УЗД пацієнтам з підозрою на ускладнену форму НЕК виконували абдоміоцентез.

Результати первинної оглядової рентгенографії органів черевної порожнини лише в 5 випадках були нормальними або неспецифічними при явних клінічних проявах НЕК. Пневматоз кишкової стінки раніше і частіше виявлявся за допомогою УЗД органів черевної порожнини, ніж цей симптом виявлявся рентгенологічно. Крім того, в порівнянні з рентгенологічними дослідженнями, УЗД дозволяло оцінювати структуру стінки кишечника та сусідніх тканин, наявність вільної рідини, а також неінвазивно оцінювати функцію кишечника (перистальтику, кишкову перфузію), не викликаючи опромінення дітей. За загальновизнаними стандартами рентгенографія виконується кожні 6–8 годин при загрозі перфорації.

3.2.3 Особливості мезентеріальної гемодинаміки у новонароджених дітей з некротичним ентероколітом на різних стадіях захворювання.

За даними багатьох авторів ішемія кишкової стінки в патогенезі НЕК займає провідне значення [5, 112]. При цьому, проявляється вона симптомокомплексом ентеральної недостатності та супроводжується порушенням всіх функцій кишечника: секреторної, травневої, всмоктувальної та моторно-евакуаторної. Фактором, який є визначальним у прогресуванні патологічного процесу, є циркуляторна та тканинна гіпоксія кишкової стінки.

За допомогою доплерометричного дослідження визначали показники гемодинаміки у верхній мезентеріальній артерії (індекс резистентності, пульсаційний індекс, швидкість кровотоку), які опосередковано відображали артеріальний кровообіг у тонкому кишечнику та швидкість кровотоку у портальній вені, що відображала венозний кровоток кишечника після мікроциркуляторного русла. Дослідження проводили на всіх стадіях розвитку НЕК.

Як свідчать дані таблиці 3.7, виявлені зміни показників гемодинаміки у верхній мезентеріальній артерії між групами дітей з неускладненим і ускладненим НЕК не були статистично значимими ($p>0,05$). До того ж, виконання вимірювань показників гемодинаміки у верхній мезентеріальній артерії значно ускладнені у пацієнтів з НЕК через значне здуття живота.

Таблиця 3.7

Показники гемодинаміки у верхній мезентеріальній артерії та у портальній вені пацієнтів з некротичним ентероколітом і різним перебігом захворювання, $M\pm m$

Показник	Неускладнений НЕК (n=71)	Ускладнений НЕК (n=23)	Значимість відмінностей між групами (p)
Верхня мезентеріальна артерія			
V систолічна, см/с	157,1±16,3	143,0±15,2	0,637
V діастолічна, см/с	24,6±1,67	23,2±1,71	0,649
PI, у/o	1,86±0,07	1,89±0,06	0,813
IP, у/o	0,69±0,02	0,72±0,01	0,401
Портальна вена			
V систолічна, см/с	23,0±2,14	21,2±2,72	0,657
V діастолічна, см/с	14,2±2,01	12,4±1,78	0,623

Примітки:

1. (p) розраховано за t-критерієм;
2. відмінності між групами не достовірні ($p>0,05$).

У портальній вені також визначали максимальну систолічну лінійну швидкість кровотоку (см/с) та кінцеву діастолічну лінійну швидкість кровотоку (см/с) (табл. 3.7). При цьому нами не було статистично доведена різниця доплерометричних показників гемодинаміки портальної вени новонароджених з ускладненою та неускладненою формою НЕК ($p > 0,05$).

Отже, отримані результати свідчать про низьку інформативність доплерометричного дослідження показників кровотоку у верхній мезентеріальній артерії та у портальній вені пацієнтів з НЕК для діагностики і контролю за прогресуванням захворювання.

Таким чином, виявлення ультразвуковим методом таких симптомів НЕК, як пневматоз кишкової стінки, асцит, газ у портальній вені, вважаємо альтернативою рентгенологічним методам дослідження. Враховуючи те, що гідроперитонеум за допомогою УЗД діагностувався у більшості випадків ускладнених форм НЕК, це вказує на низьку діагностичну цінність цього методу у виявленні ранніх ознак прогресування НЕК.

Висновки до розділу 3

1. Особливостями клінічного перебігу некротичного ентероколіту новонароджених дітей були: пік захворюваності у постконцептуальному віці 30–32 тижні; попри гострий початок захворювання, низька частота гіпертермічного синдрому у неускладнених випадках НЕК; гіперемія та пастозність передньої черевної стінки, зовнішніх статевих органів, посилення венозного малюнку свідчать про наявність запалення всередині черевної порожнини (абсцес, некроз кишечника) та є пізніми проявами НЕК.

2. Погіршення загального стану пацієнтів та розвиток ускладнених форм НЕК асоціювалися з наростанням симптомів неможливості ентерального годування (синдромом ентеральної недостатності): застійною зеленню у шлунку, аускультативним ослабленням перистальтичних шумів кишечника, здуттям, болючістю та (або) напруженістю живота.

3. Збільшення обводу живота на 10 мм за період 12 годин від початкових рівнів супроводжувалося клініко-рентгенологічною картиною НЕК III стадії.

4. Встановлена доцільність визначення таких симптомів НЕК, як пневматоз кишкової стінки, асцит, газ у портальній вені ультразвуковим методом, який не поступається діагностичною інформативністю рентгенологічним методам дослідження та дозволяє оцінювати структуру стінки кишечника та суміжних тканин, наявність вільної рідини, а також неінвазивно оцінювати функцію кишечника (перистальтику, кишкову перфузію).

5. Доплерометричне дослідження показників кровотоку у верхній мезентеріальній артерії та у портальній вені пацієнтів з НЕК має низьку інформативність для діагностики і контролю за прогресуванням захворювання.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях здобувача :
[151, 153].

РОЗДІЛ 4

БЛИЗЬКО-ІНФРАЧЕРВОНА СПЕКТРОСКОПІЯ У ДІАГНОСТИЦІ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ЙОГО ПЕРЕБІГУ

В теперішній час найбільш інформативним методом неінвазивного моніторингу оксигенації тканин у новонароджених для раннього виявлення порушень органного кровообігу вважається близько-інфрачервона спектроскопія (БІС, NIRS) [108, 111, 112]. У численних дослідженнях показано, що неінвазивний моніторинг оксигенації тканин черевної порожнини методом NIRS потенційно має високу діагностичну та прогностичну цінність у пацієнтів у критичному стані [111, 112]. В умовах гіповолемії, серцевої дисфункції або зниженої здатності переносити кисень, периферичні тканини і органи шлунково-кишкового тракту мають ризик ішемічного ушкодження при перерозподілі кровотоку до життєво важливих органів, таким як мозок і серце [112, 113].

Вимірювання параметрів rSO_2 здійснювали в режимі моніторингу з двоканальною реєстрацією церебральної та абдомінальної оксигенації. Вимірювання у дітей КГ проводили на 3-18 добу життя, у дітей з проявами НЕК моніторинг починали після встановлення клінічного діагнозу та здійснювали неодноразово протягом динамічного спостереження (2-35 доба). Для дослідження показників NIRS контрольну групу склали 15 дітей без ознак НЕК. До клінічної групи увійшли діти у неускладненими ($n=71$) та ускладненими ($n=23$) формами НЕК. Тривалість реєстрації складала 11-26 годин ($M \pm m - 19,3 \pm 0,48$). В залежності від середнього значення показника rSO_2 абдомінальної оксигенації варіанти результатів вимірювань класифікували наступним чином: нормальні значення rSO_2 — діапазон 75–95 %, субнормальні — 60–75 %, помірно знижені — 45–60 %, значно знижені — 30–45 %, критично знижені — 0–30 %. В залежності від динамічних змін абдомінальної rSO_2 (тренд з помітним (>20 %) підвищенням

або зниженням кінцевих значень у порівнянні з початковими), додатково характеризували варіанти вимірювань як стабільні або нестабільні (з позитивною динамікою та з негативною динамікою) [154–157].

Для проведення диференційної діагностики між нозологічними формами додатково була досліджена група з 15 дітей з наявністю гастро – інтестинальної клінічної симптоматики неможливості ентерального годування, з них 3 дитини зі спонтанною перфорацією кишечника (СПК) та 12 дітей з вродженою кишковою непрохідністю. Дослідження вісцеральної гемодинаміки виконувалось безпосередньо у кувезі і починалось відразу після появи у пацієнта перших гастроінтестинальних симптомів неможливості ентерального харчування. Значення показників абдомінальної насиченості тканин киснем (rSO_2-1 , % та rSO_2-2 , %) в перші 48 годин після появи перших гастроінтестинальних симптомів неможливості ентерального харчування ми розподілили на шестигодинні проміжки [156].

Дані шестигодинних показників rSO_2-1 та rSO_2-2 як середні величини серед досліджуваних дітей з НЕК, СПК та вродженою кишковою непрохідністю представлені у табл. 4.1. З наведених у таблиці даних видно, що у пацієнтів з НЕК відзначено суттєве зниження показників у 1,4-2 рази, починаючи з 18 години спостереження, в той час як при СПК і вродженій кишковій непрохідності фіксувались незначні коливання показників. При цьому середні рівні показників абдомінальної насиченості тканин киснем у пацієнтів з НЕК були суттєво нижчими, ніж в групах порівняння ($p < 0,001$). Це свідчить про суттєві розлади мезентеріальної гемодинаміки у пацієнтів з НЕК.

Встановлено, що ішемічно-запальні процеси в стінці кишечника, які не реєструються відомими інструментальними методами дослідження на ранньому етапі, чутливі до виявлення змін кровообігу методом БІС за показником rSO_2 . Розподіл зареєстрованих в досліджуваних групах варіантів діапазону показників NIRS-моніторингу наведений на рис. 4.1. Як видно з рисунку, критичний рівень, що визначав порушення кровотоку, як і

пошкодження стінки кишечника, у пацієнтів з НЕК відповідав значенню $A-rSO_2 < 60\%$.

Таблиця 4.1

Середні показники абдомінальної насиченості тканин киснем в перші 48 годин після появи перших гастро-інтестинальних симптомів неможливості ентерального харчування

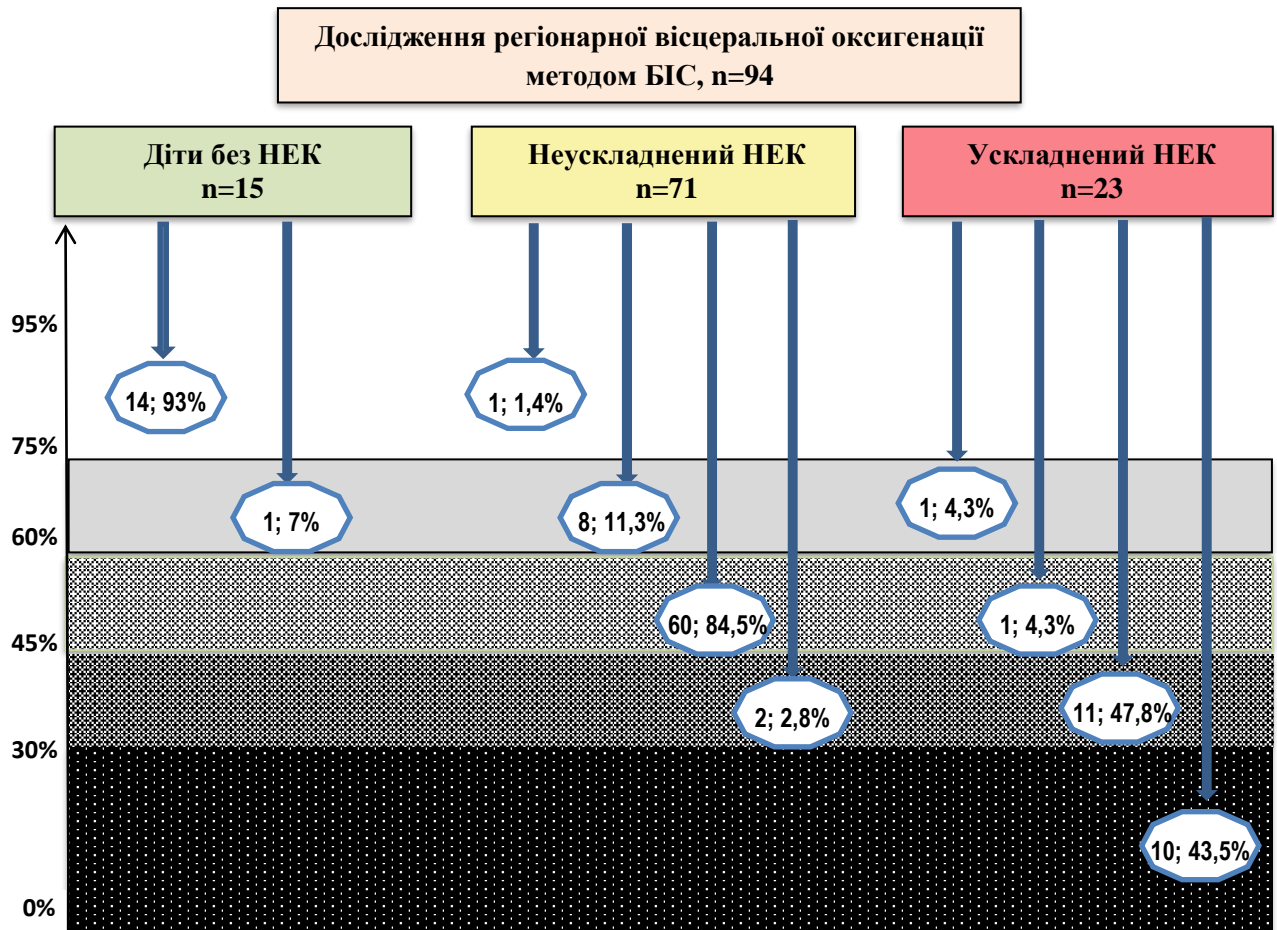
Години	rSO ₂ -1, %			rSO ₂ -2, %		
	НЕК, (n=16)	СПК, (n=3)	Вроджена кишкова непрохідність, (n=12)	НЕК, (n=16)	СПК, (n=3)	Вроджена кишкова непрохідність, (n=12)
0-6	62	73	79	63	72	81
6-12	58	65	77	57	66	76
12-18	51	63	78	50	64	79
18-24	43	64	79	44	67	76
24-30	31	68	82	32	69	81
30-36	36	65	79	34	71	79
36-42	38	67	76	39	66	75
42-48	34	69	79	32	73	80
У середньому, (M±m)	44,1 ±4,1	66,8 ±1,1 *	78,6 ±0,6 *#	43,9 ±4,2	68,5 ±1,2 *	78,4 ±0,8 *#

Примітки:

1. rSO₂-1, % — соматичний датчик, що розташовувався вище пупка;
2. rSO₂-2, % — соматичний датчик, що розташовувався нижче пупка;
3. * – p<0,001 порівняно з групою хворих на НЕК; # – p<0,001 порівняно з групою СПК (за U-критерієм).

Враховуючи, що діагностика НЕК на ранніх етапах розвитку хвороби базується на виявленні клінічних, лабораторних, ультразвукових та рентгенологічних проявів захворювання, для визначення цінності виявлених порушень нами проведений аналіз змін показників БІС в залежності від

виявлених ехографічних ознак НЕК у новонароджених. При цьому враховували такі важливі ехографічні симптоми НЕК, як: наявність абсцесу чи інфільтрату в черевній порожнині, стан кишечних петель та їх перистальтику, наявність вільної рідини в черевній порожнині та їх



кореляцію з показниками БІС.

Рисунок 4.1 Розподіл результатів реєстрації rSO_2 , що характеризують абдомінальну оксигенацію у дітей досліджуваних груп

Примітка. Кольором (від темного до світлого) позначені діапазони rSO_2 : критично знижені значення – діапазон 0-30 %, значно знижені – 30-45 %, помірно знижені – 45-60 %, субнормальні – 60-75 %, нормальні – 75-95 %. Кількість дітей, що мають відповідний діапазон rSO_2 , позначена біля стрілок.

Виявлено, що пацієнти з клінічними проявами НЕК та відсутністю ультразвукових ознак ураження кишечника мали показники rSO_2 у середньому на 20 % менше від нормативних, які відповідали

субнормальному діапазону 60-75 %. При виявленні в черевній порожнині інфільтрату та вільної рідини показники знижувалися майже на 30 % від норми і знаходились в діапазоні 45-60 %. За умов рентгенологічної верифікації перфорації на фоні НЕК показники rSO_2 здебільшого не перевищували 45 % (на 50 і більше відсотків менше референсних значень), досягаючи в 43,5 % випадків критично низького рівня 0-30 %.

В цілому моніторинг первинних показників абдомінальної rSO_2 впродовж 4-6 годин дослідження показав, що у пацієнтів з неускладненими формами НЕК вони коливались від 38 % до 76 % і в середньому становили $55,1 \pm 3,2$ % (рис. 4.2). При прогресуванні захворювання середній показник rSO_2 був у 1,6 рази меншим – $34,6 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$).

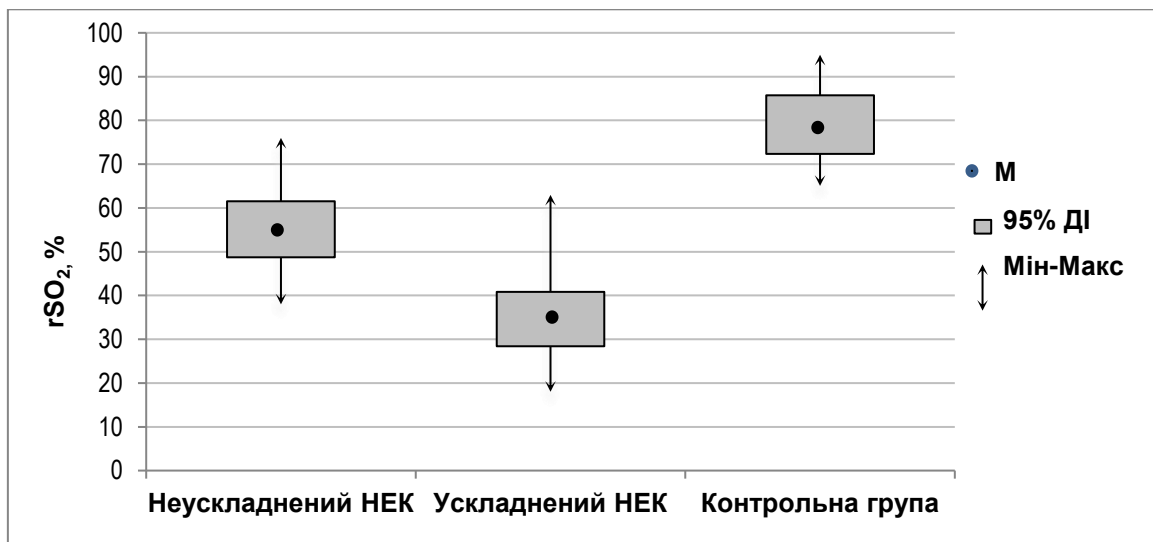


Рисунок 4.2 Середні значення A- rSO_2 у пацієнтів з НЕК в залежності від перебігу захворювання

На основі отриманих результатів можна говорити про значні гемодинамічні порушення в стінці кишечника при НЕК, а тривале зниження показників БІС над проекцією кишечника може свідчити про активність запального процесу та розвиток некрозу кишечника. Отримані дані підтверджують нашу гіпотезу в тому, що у частини дітей з НЕК виникають ішемічно-запальні процеси в стінці кишечника, які ще не реєструються

відомими інструментальними методами дослідженнями, проте достатні для виявлення змін кровообігу методом БІС.

За результатами дослідження встановлено, що показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем у новонароджених ($A-rSO_2$) мають зворотний зв'язок зі стадією НЕК ($r=-0,84$; $p<0,001$) та поширеністю ушкодження кишечника ($r=-0,68$; $p<0,01$). Так, при I стадії НЕК середній рівень rSO_2 становить $71,3 \pm 4,5$ %, коливаючись у межах 60-85 %, при II стадії – $53,3 \pm 3,4$ % (діапазон 45-60 %), при III стадії – $34,6 \pm 3,1$ % (від 0 до 45 %) (рис. 4.3). Показники rSO_2 у пацієнтів з субтотальною формою НЕК знаходились на критичному рівні 0-30 % і в середньому становили $23,2 \pm 1,7$ %, при НЕК з розповсюдженою і локальною формою некрозу рівень rSO_2 не перевищував 60 %, з середнім значенням $40,0 \pm 5,8$ % і $48,8 \pm 3,5$ % відповідно.

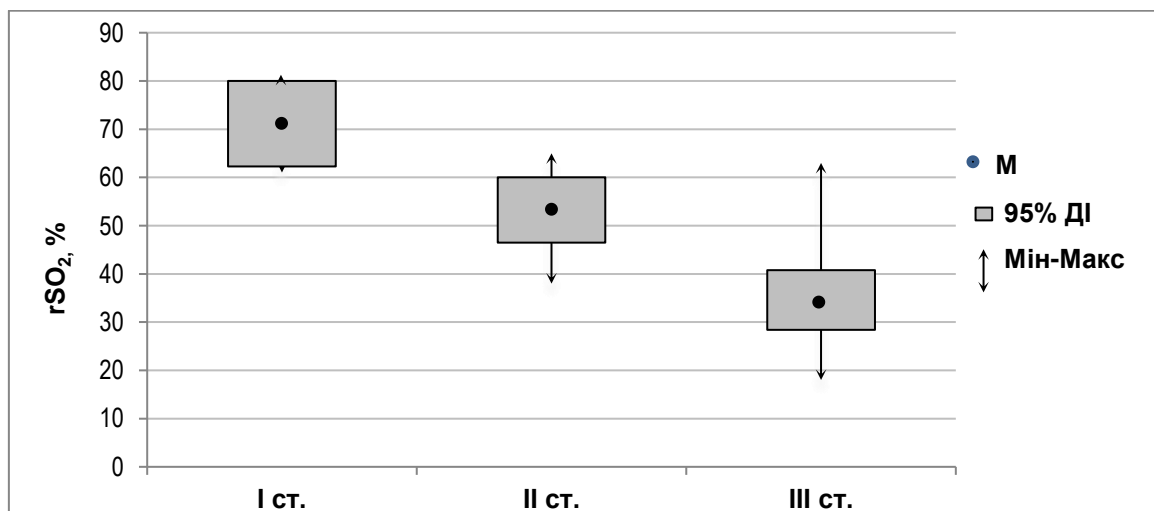


Рисунок 4.3 Середні значення $A-rsSO_2$ у пацієнтів з НЕК в залежності від стадії захворювання

Таким чином, зниження у пацієнтів показників $A-rSO_2$ менше 60% (протягом 4-6 годин) передувало розвитку у них клініко-рентгенологічної картини прогресування НЕК та потребувало лікувати таких пацієнтів згідно стандартів лікування НЕК. Оскільки ішемію кишечника вважають одним із основних пускових факторів у розвитку НЕК, можна припустити, що застосування БІС є раннім діагностичним засобом виявлення ішемії та пошкодження кишечника [156, 157].

Слід відзначити, що короткочасне зниження показників БІС не веде до незворотних змін у стінці кишечника, про що свідчить покращення фізикальних даних статусу пацієнта при нормалізації показників БІС за нетривалий проміжок часу. Доказом цього є підвищення показників абдомінальної БІС ($p < 0,001$) у оперованих пацієнтів з ускладненими формами НЕК зі сприятливим прогнозом у 2 рази, від $29,2 \pm 3,1$ % до $57,4 \pm 3,7$ % і встановленні прямої кореляції між рівнем показників БІС при надходженні пацієнтів з ускладненими формами НЕК до клініки та кінцевим результатом лікування ($r = +0,63$, $p < 0,01$) (рис. 4.4).

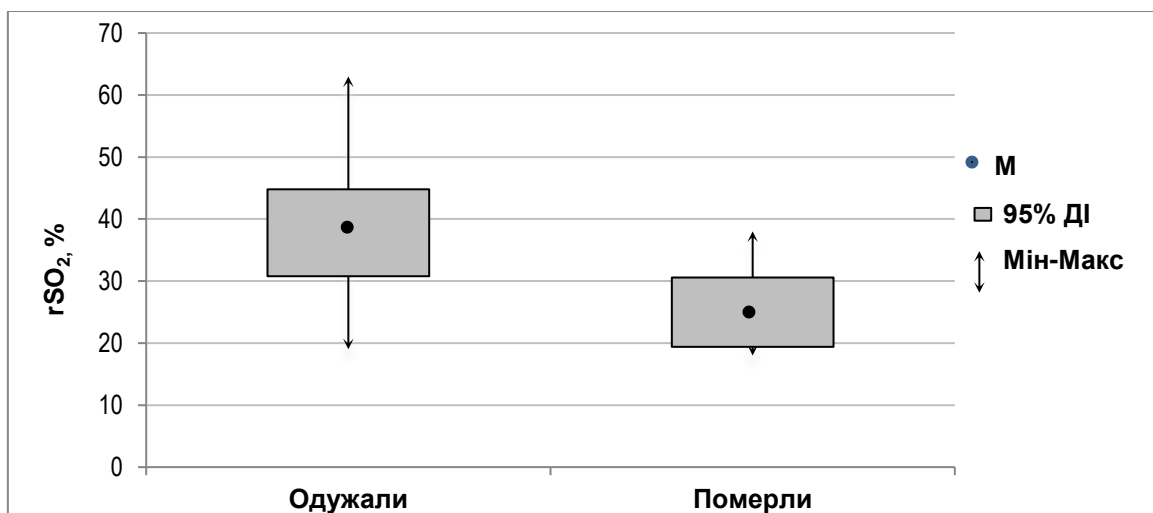


Рисунок 4.4 Середні значення A-rsSO₂ у пацієнтів з ускладненими формами НЕК при первинному надходженні до стаціонару в залежності від наслідків перебігу захворювання

Важливою метою при наданні допомоги пацієнтам з НЕК було визначення ранніх симптомів необоротної стадії НЕК, коли існує загроза перфорації та некрозу кишечника. Крім того, метою нашої роботи було зменшення негативних наслідків НЕК. З одного боку досягали це завдяки неінвазивній діагностиці та безперервному моніторингу гемодинаміки кишкової стінки, що дозволяло діагностувати ускладнені форми НЕК раніше, ніж вони будуть виявлені клінічними, ультразвуковими та рентгенологічними методами дослідження, з іншого боку — використання технології раннього ентерального годування та ранніх реконструктивних

операцій дозволило швидше відновити транзит по кишечнику, зменшити кількість септичних ускладнень та покращити прогноз (розділ 5).

Наводимо клінічні приклади для ілюстрації показників вісцеральної гемодинаміки методом БІС.

Клінічний випадок 1. Дитина М., (історія хвороби №207) недоношеність 31 тиждень. Мінімальне ентеральне годування розпочато на 2 добу життя дитини адаптованою молочною сумішшю для недоношених новонароджених. Нарощування об'єму ентерального годування супроводжувалось задовільним станом дитини. На 18 добу життя об'єм ентерального годування дитини доведених до фізіологічного. На протязі всього періоду дослідження дитини показники церебральної та абдомінальної близько-інфрачервоної оксиметрії залишались стабільно високими, відповідаючи віковій нормі здорової дитини. Приклад результатів реєстрації церебральної та абдомінальної rSO_2 , які найбільш характерні для дітей без порушення функцій шлунково-кишкового тракту, наведений на рис. 4.5.

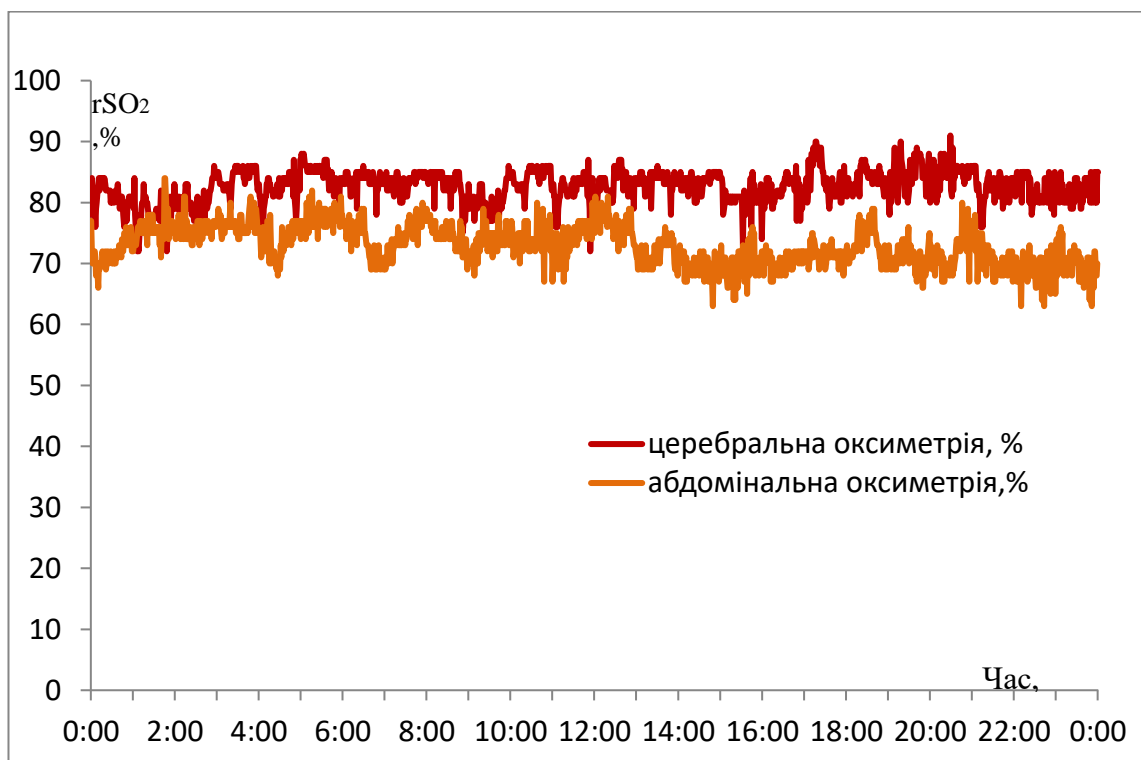


Рисунок 4.5 Церебральна та абдомінальна NIRS оксиметрія дитини М. (гестаційний вік 31 тиждень) на 18 добу життя в період повного ентерального годування

У 6 дітей контрольної групи (без клінічних проявів НЕК) під час дослідження показників оксигенації кишечника виявлені варіанти періодичного зниження середнього значення rSO_2 .

Клінічний випадок 2. Дитина С. (історія хвороби №2132) з гестаційним віком 29 тижнів з синдромом дихальних розладів при народженні. Ентеральне годування при народженні не проводилось у зв'язку з необхідністю кардіо-респіраторної підтримки упродовж перших 5 діб при народженні. З 5 доби життя розпочато мінімальне ентеральне харчування адаптованою сумішшю для недоношених новонароджених. З 7 доби у дитини збільшилась кількість шлункового залишку, появилось здуття живота. На рентгенограмі органів черевної порожнини патологічних змін з боку органів шлунково-кишкового тракту не виявлено. Показники абдомінальної NIRS були періодично нижчими за нормативні, значно коливались, але не знижувались до критично низького рівня (менше 30 %). Ентеральне годування дитини було припинено на 48 годин до зникнення картини непереносимості ентерального харчування та стабільного підвищення показників абдомінальної регіонарної оксиметрії вище 60 %. Наступне ентеральне годування нарощувалось до повного вікового об'єму дитини без зривів годування. На рис. 4.6 наведено результати вимірювань дитини С., що відповідають субнормальному діапазону абдомінальної rSO_2 .

У значної частки пацієнтів з неускладненою формою НЕК (60 з 71 дітей, 84,5 %) протягом більшого часу спостереження середні показники абдомінальної регіонарної оксигенації реєструвались на рівні 45–60 % (помірне зниження оксигенації). Епізодично значення абдомінальної rSO_2 у цих пацієнтів знижувались до більш низьких (25–45 %), проте тривалість таких епізодів була менш ніж 2 години. Вірогідно, такі епізоди зниження оксигенації в черевній порожнині обумовлені нестабільною мікроциркуляцією, що може викликати ішемію кишечника, проте ця ішемія є зворотною, про що свідчить динамічне підвищення абдомінальної rSO_2 під

час моніторингу та подальша тенденція до нормалізації клінічно-рентгенологічної картини, тобто відсутність прогресування НЕК.

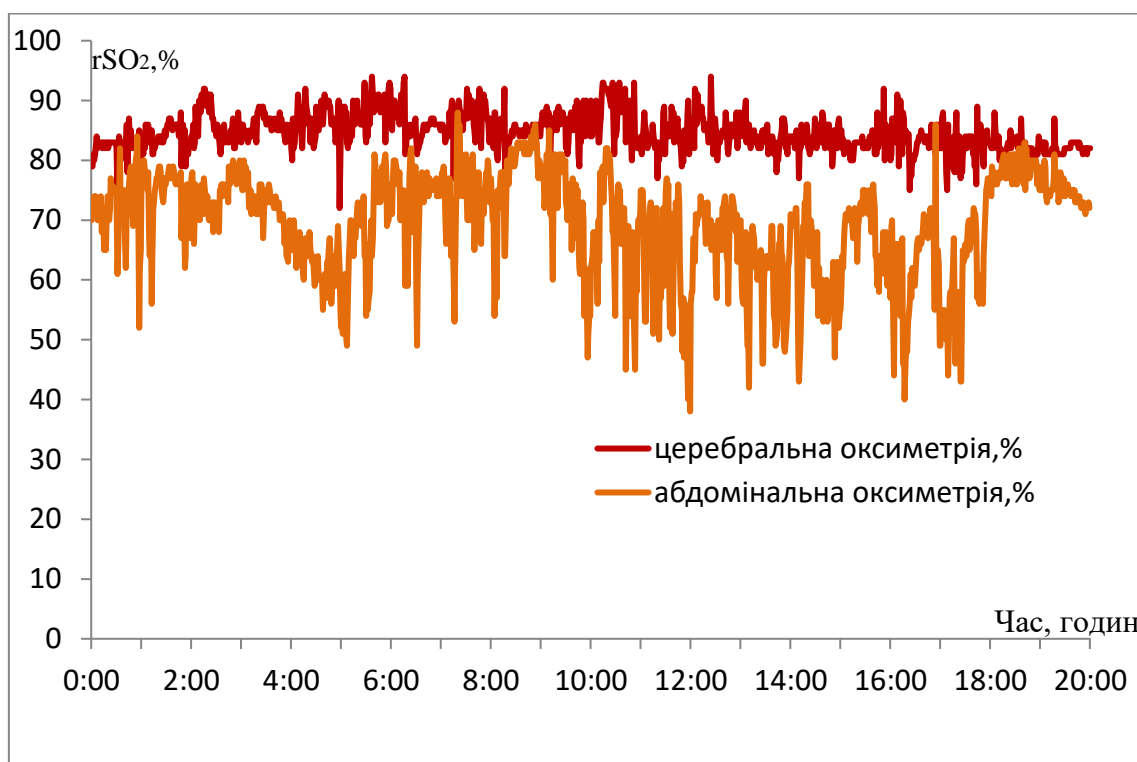


Рисунок 4.6 Церебральна та абдомінальна NIRS оксиметрія дитини С. (гестаційний вік 29 тижнів) на 7-8 добу життя в період непереносимості ентерального годування та клінічної картини парезу кишечника без ознак некротичного ентероколіту

Клінічний випадок 3. Дитина Б. (історія хвороби №22) з недоношеністю 30 тижнів, ентеральне годування розпочато на 3 добу життя адаптованою сумішшю для недоношених новонароджених. З 7 доби життя у дитини з'явилися ознаки ентеральної недостатності (збільшувалась кількість шлункового залишку з патологічним кишковим вмістом, появилось здуття та болючість живота). На рентгенограмі органів черевної порожнини виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечника. Показники абдомінальної NIRS були стабільно нижчими за нормативні, але тривало не знижувались до кри-тично низького рівня (менше 30 %). Лікування дитини проводилось по протоколу лікування НЕК новонароджених II В стадії.

Дитина отримувала консервативне лікування упродовж 5 днів до зникнення клініко-рентгенологічних симптомів НЕК. Покращення загального стану дитини супроводжувалось стабільним підвищенням показників абдомінальної регіонарної оксиметрії вище 60 %. З 12 доби життя розпочато ентеральне годування. Дитина одужала.

У 4 пацієнтів з ускладненою формою НЕК та ознаками пневмоперитонеуму показники абдомінальної rSO_2 були на рівні 30–45 %. З метою передопераційної підготовки їм було проведено дренування черевної порожнини. В період підготовки до оперативного втручання (2–4 доби) зникли ознаки пневмоперитонеуму та підвищились показники абдомінальної rSO_2 до 45–60 %. Впродовж 1 тижня у цих пацієнтів відновився пасаж по кишечнику, після рентгенологічного контролю та визначенні нормального транзиту водорозчинної рентгенконтрастної речовини їм починали ентерально годувати та вони не потребували хірургічного лікування.

Необхідно відмітити, що у деяких пацієнтів з ускладненою формою НЕК протягом тривалого часу (4-6 годин) реєстрування абдомінальної регіонарної оксигенації в період передопераційної підготовки показники rSO_2 були нижче нормативних (менше 60 %) та вищі за критичний рівень (більше 30 %). У таких пацієнтів при проведенні оперативного втручання виявляли обмежену ділянку некрозу кишечнику. Ймовірно, ця ділянка кишечнику не потрапила до меж реєстрування датчика. Проте, враховуючи показники rSO_2 нижче за нормативні та клінічну картину прогресування НЕК, це вказує на наявні ішемічні процеси у кишечнику.

Клінічний випадок 4. Новонароджена дитина М. (історія хвороби №1710) з недоношеністю 28 тижнів з синдромом дихальних розладів при народженні. Ентеральне годування розпочато з 4 доби молочною сумішшю для недоношених новонароджених у зв'язку з необхідністю кардіо-респіраторної підтримки упродовж перших 3 діб при народженні. З 8 доби життя у дитини появилось здуття та болючість живота, патологічний кишковий вміст по зонду зі шлунка. На рентгенограмі органів черевної

порожнини виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечнику. Стан дитини прогресивно погіршувався за рахунок посилення больового синдрому, інтоксикації, ентеральної недостатності. На 9 добу життя на рентгенограмах органів черевної порожнини виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечнику, статичну петлю кишечнику, вільну рідину в черевній порожнині. Дитині проводилось консервативне лікування по протоколу лікування некротичного ентероколіту новонароджених. На 10 добу життя стан дитини різко погіршився, посилилось здуття живота, появилась напруженість живота та розширення венозного малюнку на шкірі передньої черевної стінки, пневмоперитонеум на рентгенограмі органів черевної порожнини. Після дренивання черевної порожнини показники абдомінальної NIRS (рис. 4.7) були стабільно нижчими за нормативні та тривало не підвищувались вище критично низького рівня (30 %). Після передопераційної підготовки 10 годин стан дитини значно не покращувався, проведено оперативне втручання. Під час оперативного втручання виявлено розповсюджений некроз тонкого та товстого кишечнику з багатьма перфораційними отворами. Дитині виконана резекція некротизованого тонкого та товстого кишечнику, виведені єюно-, та колостома. Післяопераційний період дитини перебігав з розвитком синдрому короткої кишки, поліорганної недостатності. Дитина померла від септичних ускладнень на фоні розвитку поліорганної недостатності.

Клінічний випадок 5. Недоношеній дитині Ш. (історія хвороби №2275) без дихальних розладів ентеральне годування розпочато на 2 добу життя з мінімального об'єму адаптованої молочної суміші для недоношених новонароджених. На 8 добу життя у дитини збільшилась кількість шлункового залишку з патологічним кишковим вмістом, появилось здуття та болючість живота. На рентгенограмі органів черевної порожнини з боку органів шлунково-кишкового тракту виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечнику. Лікування дитини проводилось по

протоколу лікування некротичного ентероколіту новонароджених. Упродовж наступних 3 діб стан дитини залишався стабільним.

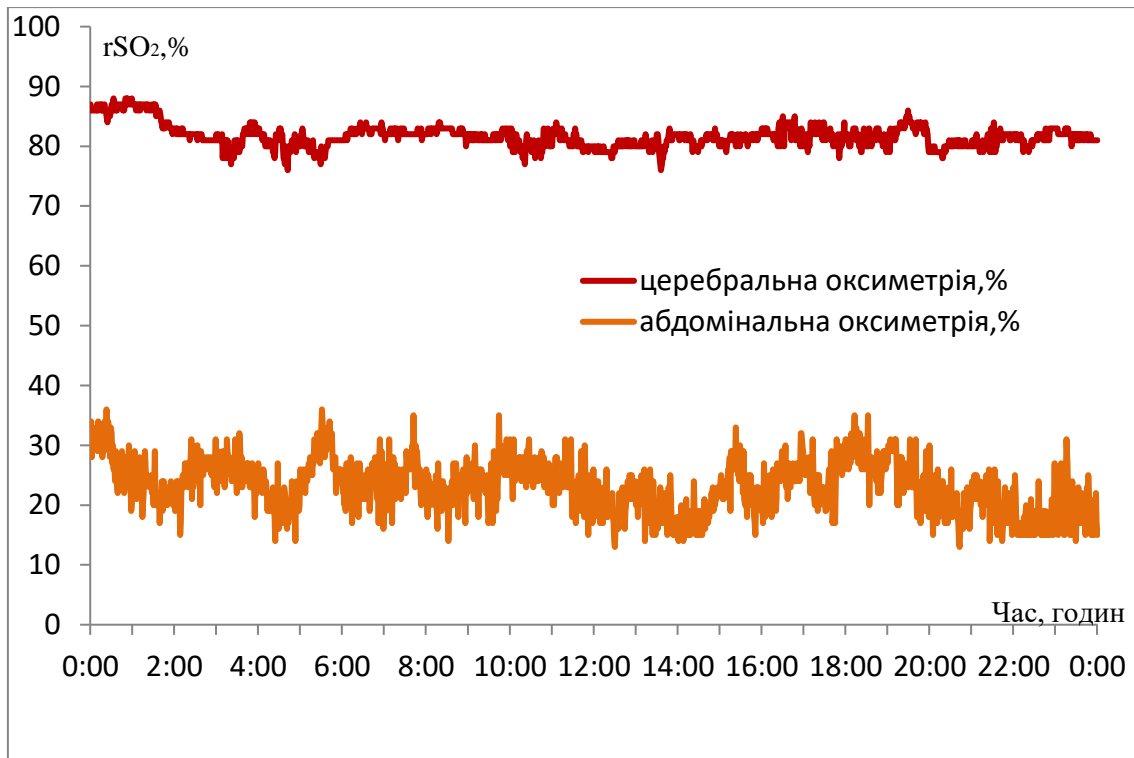


Рисунок 4.7 Церебральна та абдомінальна NIRS оксиметрія дитини М. з гестаційним віком 28 тижнів на 10 добу життя в період проявів клінічно-рентгенологічної картини НЕК III В стадії та пневмоперитонеумом після дренивання черевної порожнини та підготовки до оперативного лікування

Показники абдомінальної NIRS були стабільно нижчими за нормативні, але тривало не знижувались до критично низького рівня (менше 30 %). З 12 доби життя стан дитини погіршувався за рахунок наростання симптомів інтоксикації, ентеральної недостатності: підвищилась температура тіла, з'явився заброс кишкового вмісту по шлунковому зонду, збільшився обсяг живота, появилось болючість та напруженість живота з вираженим венозним малюнком на шкірі передньої черевної стінки. На рентгенограмі органів черевної порожнини виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечника, вільну рідину в черевній порожнині та пневмоперитонеум. При цьому показники абдомінальної NIRS (рис. 4.8) були

стабільно нижчими за нормативні, та знизились на 14 добу до критично низького рівня (менше 30 %). Після передопераційної підготовки протягом 6 годин, дитину було прооперовано. Під час оперативного втручання виявлено некротизовану ділянку дистального відділу здухвинної кишки з двома перфораційними отворами. Дитині виконана економна резекція некротизованої ділянки тонкого кишечника, виведена подвійна ілеостомія. Дитині через 4 тижні після оперативного втручання виконано реконструктивне оперативне втручання по відновленню цілісності кишкового тракту. Дитина одужала.

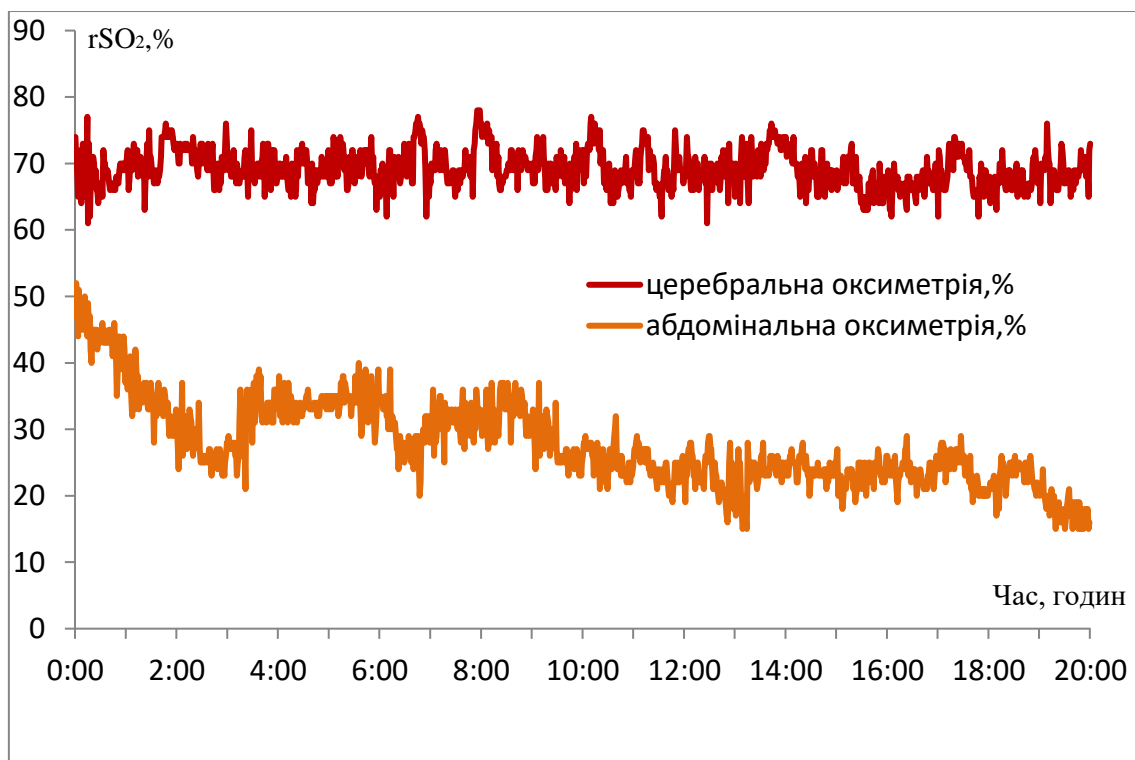


Рисунок 4.8 Церебральна та абдомінальна NIRS оксиметрія дитини Ш. з гестаційним віком 32 тижні на 12 добу життя в період прогресування клінічно-рентгенологічної картини НЕК від II В стадії до III В та розвитку пневмоперитонеуму перед дренуванням черевної порожнини.

Клінічний випадок 6. Новонароджена дитина Б. (історія хвороби №2296) з недоношеністю 31 тиждень. Ентеральне годування дитини розпочато з 2 доби молочною сумішшю для недоношених новонароджених

упродовж перших 8 діб при народженні. Нарощування темпу годування проводилось повільно, у зв'язку з значним шлунковим залишком напередодні наступного годування. З 8 доби життя у дитини появилось здуття та болючість живота, патологічний кишковий вміст по зонду зі шлунка. На рентгенограмі органів черевної порожнини виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечнику. Стан дитини погіршувався за рахунок інтоксикації, посилення больового синдрому, наростання синдрому ентеральної недостатності. Годування дитини відмінено, проводилось консервативне лікування некротичного ентероколіту новонароджених по протоколу. На 10 добу життя на рентгенограмах органів черевної порожнини виявлено розширення кишкових петель та потовщення стінок кишечнику, статичну петлю кишечнику, вільну рідину в черевній порожнині. На 11 добу життя стан дитини різко погіршився, посилилось здуття живота, появилась напруженість живота та розширення венозного малюнку на шкірі передньої черевної стінки, пневмоперитонеум на рентгенограмі органів черевної порожнини. Показники абдомінальної NIRS (рис. 4.9) були стабільно нижчими за критичний рівень (менше 30 %). Дитині проведено дронування черевної порожнини, проводилась передопераційна підготовка 6 годин. За період передопераційної підготовки стан дитини значно покращувався (зменшилось здуття та напруженість живота, нормалізувався діурез), по дренажу з черевної порожнини зупинилось виділення газу та кишкового вмісту. Показники абдомінальної NIRS підвищились (вище за критичний рівень 30 %, але менше за нормативний). На контрольній рентгенограмі органів черевної порожнини пневмоперитонеум, вільна рідина в черевній порожнині не виявлялись. В подальшому оперативне втручання дитині не проводилось. Після виконання контрольної рентгенограми (на 8 добу після розвитку пневмоперитонеуму) та виявленні відсутності порушення герметичності та прохідності шлунково-кишкового тракту, дитині було розпочато ентеральне годування. Дитина одужала.

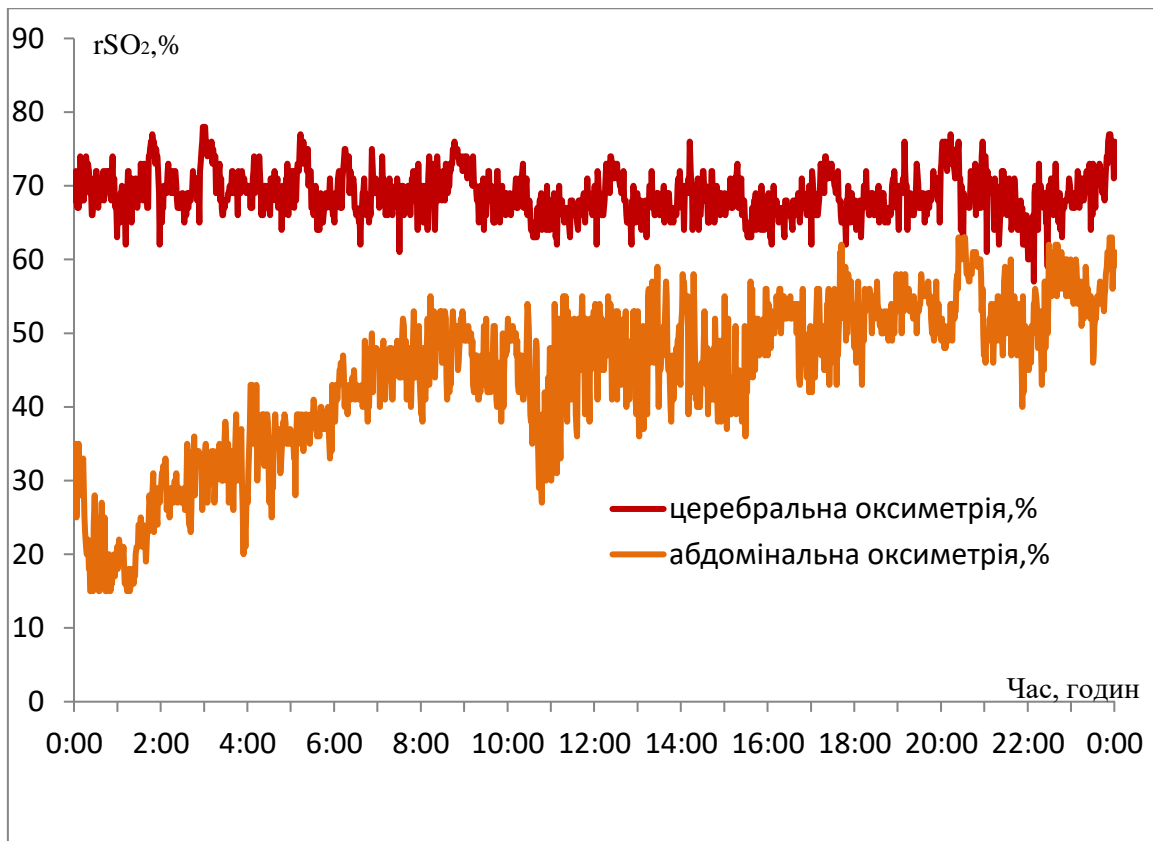


Рисунок 4.9 Церебральна та абдомінальна NIRS оксиметрія дитини Б. з гестаційним віком 31 тиждень на 12 добу життя в період проявів клінічно-рентгенологічної картини некротичного ентероколіту III B стадії та пневмоперитонеумом після дренивання черевної порожнини та під час підготовки до оперативного лікування

Таким чином, досвід використання NIRS та результати наших клінічних спостережень свідчать, що кількісна оцінка показників, які характеризують оксигенацію кишечника, дає можливість неінвазивно та безперервно отримувати діагностичну та прогностичну інформацію, важливу для вибору тактики ефективного лікування НЕК.

Разом з тим, відсутність надійних нормативних значень, значні технічні труднощі реєстрації та складність інтерпретації динамічних змін, обмежують широке клінічне розповсюдження методу NIRS. Усвідомлюючи, що показники регіонарної оксигенації не є специфічними, необхідно досить обережно інтерпретувати результати NIRS, узгоджуючи план лікування з

комплексною оцінкою рентгенологічних та лабораторно-клінічних показників НЕК.

Висновки до розділу 4

1. Новонароджені діти з НЕК за даними БІС мали нижчі показники абдомінальної насиченості тканин киснем, ніж пацієнти з СПК та вродженою кишковою непрохідністю. Це свідчить про суттєві розлади мезентеріальної гемодинаміки у пацієнтів з НЕК.

2. Встановлено вірогідні асоціативні зв'язки між даними БІС і перебігом НЕК, розповсюдженістю ушкодження кишечнику, наслідками перебігу захворювання.

3. У частини дітей з НЕК виникають ішемічно-запальні процеси в стінці кишечнику, які ще не реєструються відомими інструментальними методами дослідженнями, проте достатні для виявлення змін кровообігу методом БІС. Зміни показників БІС можуть бути використані в якості діагностичного засобу виявлення запальних змін при НЕК, особливо на ранніх стадіях захворювання, коли ці зміни ще не реєструються відомими методами візуалізації.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях здобувача :
[156, 157].

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НЕКРОТИЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ

5.1 Встановлення ранніх критеріїв хірургічної стадії некротичного ентероколіту новонароджених дітей та визначення показань до оперативного втручання

Серед дитячих хірургів встановлення критеріїв для початку оперативного лікування є питанням складним та дискусійним. Проте, практично одностайно висловлюється думка, що перфорація чи некроз кишечника є показами для хірургічного лікування. Серед інших науковців панує точка зору, що оперативне лікування новонароджених з НЕК необхідно виконувати до настання перфорації. Проте, діагностика такого статусу при НЕК, коли ще немає перфорації, але в стінці кишечника вже проходять необоротні некротичні зміни, при яких необхідно виконувати оперативне втручання, все ще залишається невирішеною проблемою.

Як було показано у розділі 3, окружність живота у пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання протягом 6-24 годин спостереження збільшувалась в середньому на 3 - 5 мм, в той час як при прогресуванні НЕК та розвитку ускладнених форм НЕК підвищення обводу живота було на 7 – 17 мм більше, ніж попередні результати ($p < 0,001$) (див. табл. 3.3).

Серед інших малоінвазивних досліджень, що дозволяють безпосередньо та опосередковано оцінити кровообіг у стінці кишечника в період клінічних проявів та при прогресуванні НЕК, нами застосовувалось вимірювання інтраабдомінального тиску. Прогресування НЕК до хірургічної стадії супроводжується підвищенням внутрішньочеревного тиску. Тривалість та вираженість внутрішньочеревної гіпертензії зумовлює можливість розвитку абдомінального компартмент синдрому, клінічними проявами

якого є розвиток поліорганної недостатності. Розвиток поліорганної недостатності є одним з факторів ризику несприятливих результатів для одужання пацієнтів з НЕК [142,155].

Як показали результати нашого дослідження, перебіг неускладнених форм НЕК відбувався без значного підвищення інтраабдомінального тиску: показники коливались у межах від 5,3 мм рт.ст. до 7,1 мм рт.ст., в середньому – $6,1 \pm 0,15$ мм рт.ст.. Прогресування НЕК завжди супроводжувалось інтраабдомінальною гіпертензією: показники тиску збільшувались в 2-3 рази відносно норми (менше 5 мм рт. ст.), з коливаннями від 9,4 мм р.ст. до 24,1 мм рт.ст., в середньому – $16,5 \pm 0,77$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ порівняно з неускладненими формами). Отже, підвищення показників інтраабдомінальної гіпертензії є раннім симптомом прогресування НЕК [155].

Динаміка показників внутрішньочеревного тиску у оперованих пацієнтів з ускладненою формою НЕК наведена у таблиці 5.1, з якої видно, що у пацієнтів з перфоративною НЕК в ранньому післяопераційному періоді зберігається інтраабдомінальна гіпертензія. Зменшення проявів запалення кишечника і розрішення парезу кишечника обумовлюють зниження тиску.

Таблиця 5.1

Динаміка показників інтраабдомінального тиску у пацієнтів з ускладненою формою НЕК, мм рт.ст.

Показник	Мінімальне значення	Максимальне значення	Середнє значення (M \pm m)
До операції	9,4	24,1	$16,5 \pm 0,77$
1-а доба після операції	10,6	26,2	$18,1 \pm 1,34$
3-я доба після операції	8,7	20,4	$13,6 \pm 1,08$ *
6-а доба після операції	6,7	14,1	$9,2 \pm 0,86$ **

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з попереднім періодом.

З огляду на наявність інтраабдомінальної гіпертензії при розвитку ускладнених форм НЕК і в ранньому післяопераційному періоді у синдромному лікуванні пацієнтів необхідно проводити декомпресію шлунка

і кишечника, адекватне знеболювання (використання продовженої перидуральної анестезії, анальгетиків), підтримувати адекватний перфузійний тиск.

Серед ранніх клінічних синдромів, що характеризують прогресування НЕК, необхідно надавати увагу наростанню синдрому ентеральної недостатності.

Початок лікування пацієнтів з ускладненими і неускладненими формами НЕК у більшості випадків між собою не відрізнялися. Хірургічного лікування потребували 18 дітей серед 52 пацієнтів з I групи і 23 дитини з 94 пацієнтів II групи з ускладненою формою НЕК.

Визначення показань до оперативного втручання у пацієнтів I і II груп базувалось на даних діагностування пневмоперитонеуму, позитивного результату лапароцентезу, що підтверджував некроз, перфорацію кишечника чи наявність перитоніту або абсцесу черевної порожнини, та клініко-рентгенологічної картини кишкової непрохідності на фоні НЕК після дреноування черевної порожнини та проведення передопераційної підготовки. В II групі пацієнтів обов'язково враховувались дані БІС зі зниженням показників регіонарної абдомінальної тканинної оксигенації нижче критичних протягом 4-6 годин та показники інтраабдомінального тиску (рис. 5.1).



Рисунок 5.1 Дитина М. (№ історії хвороби 1710) з пневмоперитонеумом, дренованою черевною порожниною під час проведення передопераційної підготовки та БІС - моніторингу

Під час прогресування клінічної картини НЕК та в період проведення передопераційної підготовки оцінка стану пацієнтів проводилась за шкалою SOFA, адаптованої до періоду новонародженості (Шмаков, 2007). По цій шкалі визначали показники функціонування дихальної системи, нирок, печінки, рівня свідомості, артеріальний тиск та тромбоцити в балах. Перевагою застосування цієї шкали вважаємо можливість швидко оцінювати функцію кількох органів та систем, ураження яких є при розвитку поліорганної недостатності.

Усім пацієнтам виконано лапароцентез та дренивання черевної порожнини з метою передопераційної підготовки, тривалість якої у пацієнтів з ускладненою формою НЕК на сьогоднішній день залишається дискусійним питанням. Проте, основними її завданнями є проведення комплексу заходів, спрямованих на нормалізацію температури тіла дитини, корекцію гемодинамічних та дихальних розладів, кислотно-лужного стану крові, діурезу, а також раціональна антибактеріальна терапія. З хірургічної точки зору оперативне втручання при перфоративній формі НЕК повинно проводитись якомога швидше після встановлення діагнозу. Але, з точки зору лікарів інтенсивної терапії, оперативне втручання краще проводити на стабільному стані пацієнта. Тому передопераційна підготовка може обґрунтовано продовжуватися і виходити за рамки загальнорекомендованих.

Нами встановлено тенденцію до зростання рівня летальності при збільшенні тривалості передопераційної підготовки, особливо серед хворих I групи. Покращити та стабілізувати стан і виконати оперативне втручання вдалося у всіх 6 дітей I групи з тривалістю передопераційної підготовки 0–12 годин, і лише у 7 з 12 дітей з підготовкою понад 12 годин, з яких у пізньому післяопераційному періоді померло ще 3 дитини. У 5 померлих на етапі передопераційної підготовки дітей (3 дитини з масою тіла менше 1000 г., 2 дитини з масою тіла більше 1000 г.) на патоанатомічному розтині констатований тотальний НЕК. Двом пацієнтам з ускладненою формою НЕК проводилась передопераційна підготовка з дрениванням черевної порожнини.

При динамічному спостереженні стан дітей поліпшувався, зменшилась інтоксикація, ацидоз, з черевної порожнини зупинилось виділення газу та кишкового вмісту, проте через тиждень у одної та через 2 тижні у другої дитини розвилася клініко – рентгенологічна картина кишкової непрохідності. Цим дітям проведено відстрочене оперативне лікування з приводу постНЕК стенозу – резекція стенозованої ділянки кишечнику з формуванням прямого тонко – кишкового анастомозу.

Отже, летальність у пацієнтів I групи з передопераційною підготовкою тривалістю понад 12 годин майже у 4,5 рази вище, ніж у пацієнтів з менш тривалою передопераційною підготовкою – 75 % (9 з 12 випадків) проти 17 % (1 з 6 випадків) при $p < 0,05$ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Результати лікування ускладнених форм НЕК у пацієнтів I і II груп в залежності від тривалості передопераційної підготовки

Тривалість передопераційної підготовки, год.	I група			II група		
	Всього дітей, абс.	Результат лікування		Всього дітей, абс.	Результат лікування	
		Одужали, абс.	Померли, абс.		Одужали, абс.	Померли, абс.
0-6	4	3	1	11	10	1
7-12	2	2	0	3	2	1
13-24	4	1	3	5	4	1
Більше 24	8	2	6	4	2	2
Разом, абс. (%)	18 (100%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	23 (100%)	18 (78,3%) *	5 (21,7%) *

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показником у I групі.

Серед пацієнтів II групи оперативне лікування не проводилось у 4 дітей, з яких померло 2 дитини з тривалістю передопераційної підготовки понад 12 годин, у післяопераційному періоді померли 3 дитини. Слід відзначити, що в II групі пацієнтів з ускладненою формою НЕК також спостерігалась тенденція до зростання рівня летальності при збільшенні тривалості передопераційної підготовки, з найменшим рівнем при її

тривалості до 6 годин: 9,1 % (1 з 11 випадків) проти 33,3 % (4 з 12 випадків) при $p=0,317$ за точним критерієм Фішера. В цілому рівень летальності серед новонароджених з ускладненими формами НЕК, діагностика і лікування яких проводились за методом, запропонованим автором, був у 2,6 рази нижче, ніж в I клінічній групі дітей – 21,7 % проти 55,6 % ($p<0,05$).

5.2 Морфо-функціональні особливості кишки при хірургічній стадії некротичного ентероколіту у новонароджених дітей

Таким чином серед 18 ускладнених форм пацієнтів I групи оперативне лікування вдалося провести у 13 пацієнтів, а серед 23 ускладнених форм пацієнтів II групи – у 19 пацієнтів. Структура виконаних оперативних втручань наведена у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Структура оперативних втручань у групах пацієнтів, абс. (%)

Операція	I група (n=13)	II група (n=19)
Лапаротомія, резекція тонкого кишечника, подвійна ілеостомія	7 (53,8%)	14 (73,7%)
Лапаротомія, резекція товстого кишечника, подвійна колостомія	3 (23,1%)	3 (15,8%)
Лапаротомія, резекція тонкого та товстого кишечника, подвійні стоми	1 (7,7%)	1 (5,3%)
Лапаротомія, резекція тонкого кишечника, прямий анастомоз	-	1 (5,3%)
Лапаротомія, дренивання черевної порожнини	2 (15,4%)	-

Примітка. $p>0,05$ між групами.

За даними оперативних втручань пацієнтів обох досліджуваних груп ураження голодної кишки було у 1 (3,1 %) дитини, здухвинної кишки – у 20 (62,5 %) дітей, тонкої та товстої кишок – у 5 (15,6 %) дітей, товстої – у 6 (18,8 %) дітей (табл. 5.4, рис. 5.2).

Показники довжини резекцій кишечника у пацієнтів I та II груп представлені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.4

**Характеристика переважної локалізації патологічного процесу у
новонароджених з ускладненими формами НЕК, абс. (%)**

Локалізація патологічного процесу	Всі пацієнти (n=32)	I група (n=13)	II група (n=19)	Значимість відмінностей між групами (p)
Голодна кишка	1 (3,1%)	–	1 (5,3%)	1,00
Здухвинна кишка	20 (62,5%)	7 (53,8%)	13 (68,4%)	0,474
Тонка та товста кишки	5 (15,6%)	3 (23,1%)	2 (10,5%)	0,375
Товста кишка	6 (18,8%)	3 (23,1%)	3 (15,8%)	1,00

Примітка. (p) розраховано за критерієм ТКФ.

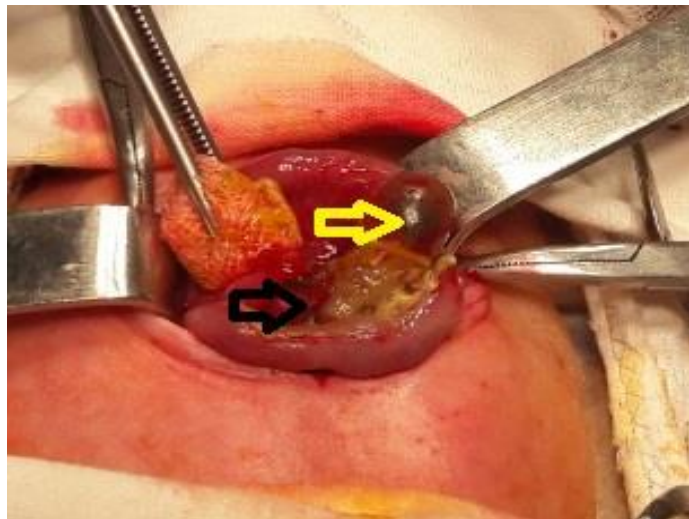


Рисунок 5.2 Дитина Ш. (№ історії хвороби 2275). Некроз та перфорація здухвинної кишки, обмежений пневматоз кишечника

Завдяки моніторингу регіонарної абдомінальної оксиметрії вдалося виявити ускладнені форми НЕК у пацієнтів II групи та виконати щадну резекцію нежиттєздатного кишечника (0-5 см) у 11 пацієнтів (табл. 5.5).

Патогістологічний матеріал оцінювали у ділянках некрозу, перфорації та інтактних краях суміжних ділянок. У видалених фрагментах кишечника пацієнтів I групи при гістологічному дослідженні структурних елементів

стілки кишечника виявлено субтотальне гнійно-некротичне запалення, масивні розслоюючі крововиливи (рис. 5.3).

Таблиця 5.5

Довжина резекцій кишечника у пацієнтів I та II груп, абс. (%)

Довжина резекції, см	I група, (n=13)	II група, (n=19)	Значимість відмінностей між групами (p)
0-5	1 (7,7%)	11 (57,9%)	0,008*
6-10	5 (38,4%)	7 (36,8%)	1,00
11-20	4 (30,8%)	1 (5,3%)	0,132
21 та більше	3 (23,1%)	–	0,058

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

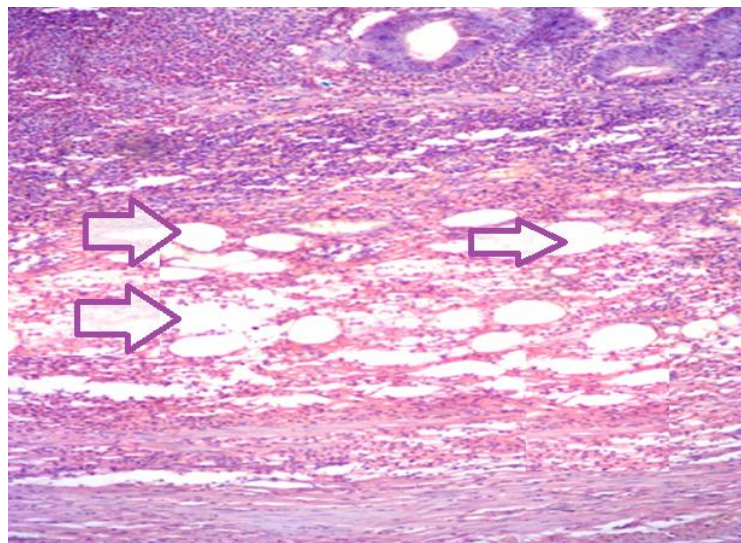


Рисунок 5.3 Пневматоз стінки тонкої кишки при перфоративному НЕК. Зabarвлення гематоксилін–еозином. Збільшення ок. 10, об. 40.

У видалених фрагментах кишечника пацієнтів II групи при гістологічному дослідженні структурних елементів стінки кишечника виявлено вогнищева десквамація ворсинок, набряк, явища вогнищового флегмонозного запалення, варикозно розширені судини підслизового шару, крововиливи та грануляції в серозному шарі (рис. 5.4).

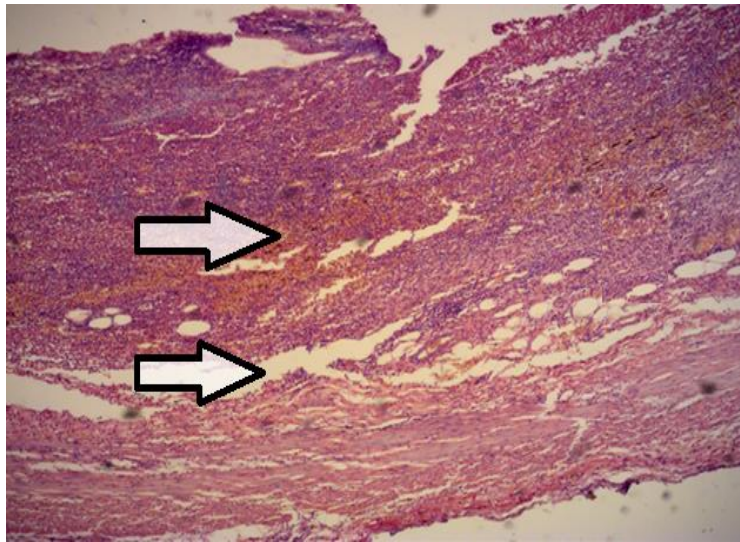


Рисунок 5.4 Некроз стінки тонкої кишки при перфоративному НЕК з вираженою лейкоцитарною інфільтрацією і пневматозом. Забарвлення гематоксилін–еозином. Збільшення ок. 10, об. 40.

Отже результати морфологічного дослідження видалених ділянок кишечника у пацієнтів з ускладненим НЕК та показниками БІС нижчими за 30 % за період спостереження за станом дитини свідчать про незворотні зміни метаболічних процесів на тканинному і клітинному рівнях.

5.3 Оцінка результатів лікування пацієнтів з некротичним ентероколітом

Результати лікування ускладнених форм НЕК, враховуючи відмінності, важкість перебігу між пацієнтами, ступінь та розповсюдженість ураження кишечника значно варіювали та відрізнялися між собою.

При НЕК в умовах перитоніту, на фоні важкого загального стану дитини первинне ушивання виразкових дефектів, створення первинних анастомозів веде до невиправданої значної кількості ускладнень у вигляді неспроможності анастомозів, виникненню нових перфорацій в триваючому некрозі кишечника. У зв'язку з чим, при НЕК з реактивним перитонітом, розповсюдженим некрозом кишечника та множинними перфораціями, на фоні важкого стану хворого, необхідно накладати виключно роз'єднуючі

кишкові стоми з метою відключення ураженої ділянки кишечника (рис. 5.5). У цій групі новонароджених, відповідно, частіше розвивається «синдром короткої кишки» [140,152].



Рисунок 5.5 Пацієнт Б. (№ історії хвороби 2296) з перфоративним НЕК та дренажною черевною порожниною під час БІС моніторингу

Пацієнти зі сформованою кишковою стомою мали також ранні та пізні післяопераційні ускладнення. Терміни закриття кишкових стом відрізнялися між собою у пацієнтів обох груп. Пацієнтам першої групи проводилось закриття кишкових стом в середньому через $62 \pm 1,2$ доби після формування кишкової стоми. У 46,2 % пацієнтів розвивався синдром короткої кишки (табл. 5.6).

Парентеральне харчування пацієнтів цієї групи тривало $22 \pm 1,0$ діб. Пацієнтам другої групи закриття кишкових стом проводилось в більш ранні строки, в середньому через $19 \pm 0,7$ діб після формування кишкової стоми ($p < 0,001$ порівняно з I групою). Парентеральне харчування пацієнтів цієї групи тривало $12 \pm 0,5$ діб ($p < 0,001$). Порушення водно-електролітного балансу у пацієнтів II групи у вигляді синдрому короткої кишки зустрічалось у 2 (10,5 %) дітей, що також було вірогідно менше, ніж в I групі ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6

Частота виникнення ускладнень у пацієнтів I і II груп, абс. (%)

Вид ускладнення	I група	II група	Значимість відмінностей між групами (p)
<i>Загальна кількість пацієнтів (n), з них</i>	52 (100%)	94 (100%)	1,00
- Синдром мальабсорбції	9 (17,3%)	6 (6,4%)	0,048*
- Холестаз	15 (28,8%)	11 (11,7%)	0,013*
- Неврологічні порушення	7 (13,5%)	6 (6,4%)	0,223
- ПостНЕК стеноз	2 (3,8%)	1 (1,1%)	0,289
<i>Кількість прооперованих пацієнтів (n), з них</i>	13 (100%)	19 (100%)	1,00
- Сепсис	5 (38,5%)	3 (15,8%)	0,133
- Місцеве білястомальне запалення шкіри	3 (23,1%)	4 (21,1%)	0,700
- Стеноз стоми	3 (23,1%)	1 (5,3%)	0,129
- Внутрішня кишкова норича	1 (7,7%)	-	1,00
- Синдром короткої кишки	6 (46,2%)	2 (10,5%)*	0,024*
- Евентерація кишечника	2 (3,8%)	1 (1,1%)	0,289

Примітки:

1. (p) розраховано за критерієм ТКФ;
2. * - достовірні відмінності між групами (p<0,05).

Ускладнення у дітей обох груп наведені на рисунках 5.6-5.8



Рисунок 5.6 Ускладнення НЕК – нагноєння післяопераційної рани



Рисунок 5.7 Ускладнення НЕК – білястомальне запалення шкіри



Рисунок 5.8 Ускладнення НЕК – евертерація кишечника

Узагальнюючи результати проведеного лікування у дітей I і II груп дослідження з ускладненою формою НЕК слід відмітити, що застосування запропонованого методу ранньої діагностики НЕК за допомогою БІС та своєчасне хірургічне втручання у пацієнтів II групи дозволило:

- зменшити летальність пацієнтів на передопераційному етапі до 8,7 % (2 з 23 дітей) проти 27,8 % (5 з 18 пацієнтів) у I групі ($p=0,209$ за ТКФ);

- зменшити загальну летальність серед пацієнтів, які потребували хірургічного лікування до 21,7 % (5 з 23) проти 55,6 % (10 з 18) у I групі, тобто на 33,9 % ($p<0,05$);

- зменшити загальну кількість післяопераційних ускладнень до 47,4 % (9 з 19 пацієнтів) проти 84,6 % (11 з 13) у I групі, тобто на 37,2 % ($p<0,05$), в тому числі розвиток синдрому короткої кишки – 10,5 % проти 46,2 % випадків ($p<0,05$);

- скоротити терміни закриття кишкових стом у середньому до $19 \pm 0,7$ діб після формування кишкової стоми проти $62 \pm 1,2$ діб у I групі ($p<0,001$), а також строки парентерального харчування пацієнтів до $12 \pm 0,5$ діб проти $22 \pm 1,0$ діб ($p<0,001$).

Висновки до розділу 5

1. Прогресування НЕК відбувається в умовах підвищеного внутрішньочеревного тиску, моніторинг якого дозволяє виявляти ускладнені форми НЕК. Вимірювання інтраабдомінального тиску поряд з регіонарною абдомінальною насиченістю тканин киснем може бути використаний в якості

скринінгового діагностичного методу, що дозволяє на ранніх стадіях визначати розвиток НЕК, малоінвазивно оцінювати ефективність лікування і контролювати перебіг НЕК у новонароджених дітей.

2. Застосування запропонованих методів ранньої діагностики НЕК та своєчасне проведення хірургічного лікування дозволяє скоротити строки лікування, зменшити кількість ускладнень та покращити прогноз.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях здобувача :
[140, 155].

РОЗДІЛ 6

ЛОГІКО-СТАТИСТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ ОЦІНКИ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

6.1 Логіко-статистичне обґрунтування удосконалення прогностичної оцінки важкості перебігу некротичного ентероколіту та оптимізації хірургічного втручання у новонароджених дітей

Для узагальнення результатів діагностично-прогностичного етапу для вибору тактики ефективного лікування НЕК у новонароджених дітей проведений факторний аналіз.

З метою комплексного логіко-статистичного аналізу окремі якісні параметри перетворено у порядкові (рангові кількісні) шляхом їх бальної оцінки. Методом факторного аналізу здійснено визначення множинних взаємозв'язків між перемінними. До аналізу було включено 47 змінних, на підставі взаємозв'язків між якими виділено 4 фактори, які у сукупності пояснювали 52,68 % всієї варіативності (дисперсії) емпіричних даних.

При цьому, ранжування виявлених факторів за потужністю їх впливу (за низхідною) показало, що фактор 1 (найпотужніший) пояснював 33,25 % всієї варіативності змінних, тоді як решта п'ять факторів чинили значно слабший вплив. Аналіз даних таблиці 6.1 продемонстрував, що серед перемінних мали місце певні констеляції — 45,45 % всіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені двома латентними причинами вищого ступеня, тобто дією двох факторів (а чотирма факторами пояснювалося вже більше половини варіативності).

У табл. 6.2 наведено факторні навантаження 4 виділених факторів (представлено лише змінні з навантаженнями $\geq 0,46$, тоді як за нижчих

значень показників починалися перехресні кореляції, тобто одна змінна входила у декілька факторів).

Таблиця 6.1

Ранговий розподіл найпотужніших факторів впливу на варіативність показників у новонароджених дітей з некротичним ентероколітом

Фактори	Потужність поясненого впливу на варіативність показників, %
Фактор 1	33,25
Фактор 2	12,20
Фактор 3	4,37
Фактор 4	2,86
Всього	52,68

Таблиця 6.2

Характеристика факторного навантаження показників у новонароджених дітей з некротичним ентероколітом

Показник	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
1. Стать				0,750
2. Термін гестації				0,952
3. Оцінка за шкалою Апгар		0,947		
4. Маса тіла при народженні				0,941
5. Тривалість НЕК				0,938
6. Характер вигодовування				0,864
7. Передчасне злиття вод			0,938	
8. Патологія судин пуповини, патологія плаценти			0,951	
9. Кесарів розтин			0,894	
10. Токсикоз			-0,911	
11. Загроза преривання вагітності			-0,887	
12. Інфекційні захворювання матері			0,815	
13. Неінфекційні захворювання матері			-0,837	
14. Вроджені вади серця дитини				0,953

Продовження табл. 6.2

Показник	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
15. Неврологічні порушення у дитини				0,864
16. СДР у дитини				-0,823
17. Пневмонія у дитини				-0,724
18. Застійна зелень		0,719		
19. Жовч		-0,937		
20. Геморагічні виділення		0,815		
21. Здуття		0,871		
22. Виражений венозний малюнок		-0,784		
23. Синюшість		0,996		
24. Пастозність		0,975		
25. Болючість		0,957		
26. Напруженість		0,935		
27. Тимпаніт		0,923		
28. Зникнення печінкової тупості		0,896		
29. Зниження перистальтичних шумів кишечника		0,937		
30. Меконій		0,941		
31. Геморагічні виділення		-0,703		
32. Відсутній самостійний стул		-0,722		
33. Рентгенологічно — розширення кишкових петель	-0,914			
34. Рентгенологічно — пневматоз кишкової стінки	0,891			
35. Рентгенологічно — горизонтальні рівні рідини в кишечнику	-0,753			
36. Рентгенологічно — статична петля кишечника	-0,760			
37. Рентгенологічно — газ у порталній вені	0,927			
38. Рентгенологічно — вільна рідина в черевній порожнині	-0,726			
39. Рентгенологічно — дилатація товстої кишки	0,769			
40. Рентгенологічно — пневмоперитонеум	-0,737			
41. Рентгенологічно — затримка евакуації контрастної речовини по ШКТ	-0,965			

Продовження табл. 6.2

Показник	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
42. УЗД — потовщення стінок кишечника	0,738			
43. УЗД — зниження перистальтики кишечника	-0,895			
44. УЗД — розширення петель кишечника	0,872			
45. УЗД — вільний газ у черевній порожнині	0,914			
46. УЗД — вільна рідина у черевній порожнині	-0,967			
47. БІС — зниження кровотоку	-0,955			

Беручи до уваги показники, які навантажували найпотужніший фактор 1 (дані рентгеноскопії, УЗД, БІС), він отримав назву «морфофункціональний фактор». При цьому показники, які знаходилися на позитивному полюсі фактора, набували високих значень (зростали), а показники на негативному полюсі фактора — мали низькі значення.

Сукупною дією фактора 1 разом з другим за значущістю фактором (фактором 2) пояснювалася майже половина (45,45 %) варіативності показників. Враховуючи змінні, які входили до складу фактора 2 (результати оцінки об'єктивного статусу), йому було дано назву «фізикальний фактор».

Фактори 3, 4 у меншій мірі впливали на варіативність показників, проте, цікавим є те, що їх навантажували певні групи показників. Так, фактор 3, йому дано назву «акушерсько-анамнестичний фактор», навантажувався показниками акушерського анамнезу. З огляду на те, що навантаження фактора 4 включало антроподемографічні показники, йому було присвоєно назву «антроподемографічний фактор».

Враховуючи змінні, які навантажували фактори, зазначені положення можна інтерпретувати наступним чином: найбільший патогенетичний внесок у розвиток НЕК у новонароджених та прогноз при ньому робить морфофункціональний стан ШКТ, далі за низхідною — обтяжений

акушерський анамнез, порушення розвитку інших систем і органів та загального розвитку дитини.

На наступному етапі досліджувалася вираженість факторів у групах пацієнтів основної групи і групи порівняння (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Усереднені факторні оцінки у групах новонароджених дітей з некротичним ентероколітом, $M \pm SD$

Групи	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Основна група	$0,517 \pm 0,025$	$0,071 \pm 0,062$	$0,157 \pm 0,081$	$0,238 \pm 0,107$
Група порівняння	$0,623 \pm 0,047$	$0,156 \pm 0,092$	$0,023 \pm 0,026$	$0,063 \pm 0,033$

Встановлено статистично вірогідні відмінності між факторними оцінками в усіх групах (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Відмінності між дослідницькими групами новонароджених дітей з некротичним ентероколітом за факторами

Групи	Відстані між групами		Величина p-рівня
Основна група — група порівняння	Фактор 1	1,507	$p < 0,01$
	Фактор 2		$p < 0,01$
	Фактор 3	1,059	$p < 0,01$
	Фактор 4		$p < 0,05$

Здійснено графічне відтворення положення основної групи та групи порівняння у координатах факторів. Відстані між групами відображають ступінь відмінності між ними за усією сукупністю досліджуваних показників (прямо пропорційно — чим більші відстані між групами, тим більш виражені розходження між ними) відповідно до певних факторів (рис. 6.1–6.2).

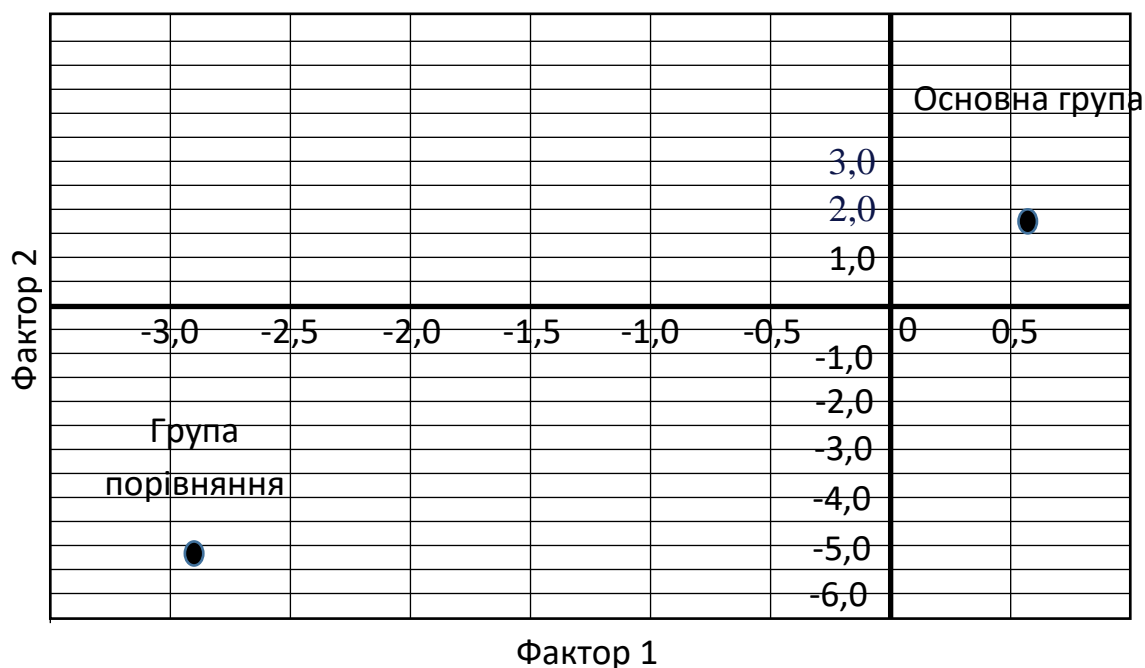


Рисунок 6.1 Розміщення груп новонароджених дітей з некротичним ентероколітом у системі координат «фактор 1–фактор 2»

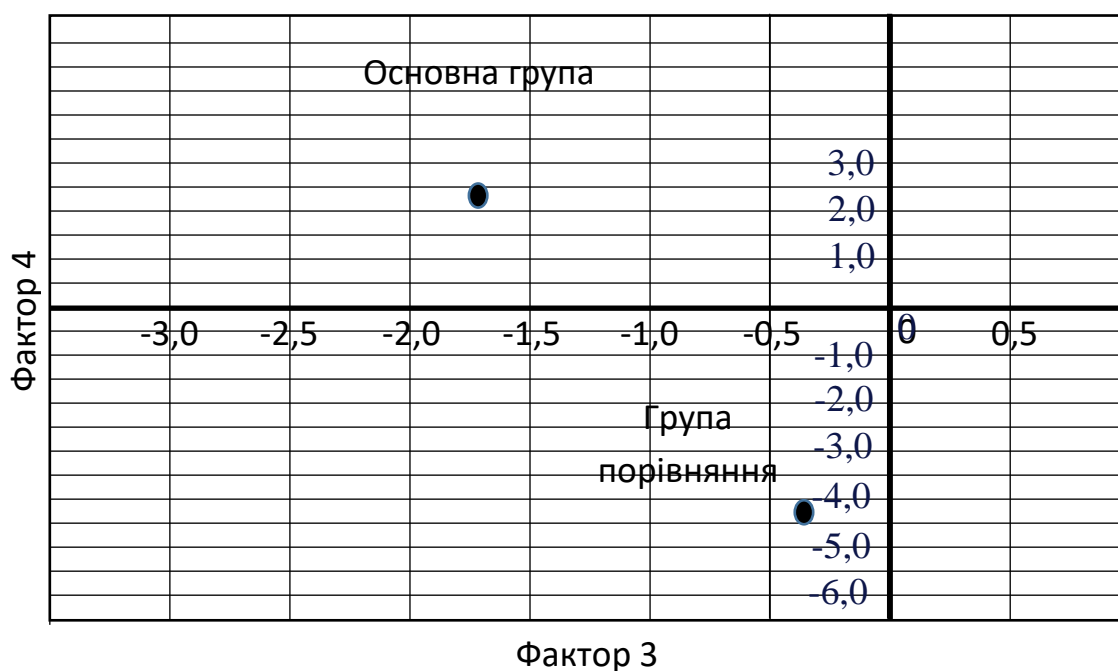


Рисунок 6.2 Розміщення груп новонароджених дітей з некротичним ентероколітом у системі координат «фактор 3–фактор 4»

Як свідчать відстані між групами, представлені на рисунках 6.1 і 6.2, групи найбільше відрізняються в системі координат «фактор 1–фактор 2».

Таким чином, в результаті проведеного факторного аналізу встановлено 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 52,68 %

варіативності показників за НЕК у новонароджених дітей. Дією двох найпотужніших факторів («морфофункціонального» і «фізикального») пояснюється 45,45 % змінності показників. Факторні оцінки за найбільш потужним «морфофункціональним фактором» з високим ступенем вірогідності відрізняли групи пацієнтів.

Проведення покрокового дискримінантного аналізу результатів обстеження новонароджених дітей з НЕК дозволило розробити математичну модель, в основу якої покладено задачу підвищення інформативності прогнозування доцільності оперативного лікування шляхом визначення відповідних прогностичних індексів:

$$- \Pi_{(\text{доц.})} = 15,985 + 3,019 \times X_1 + 2,201 \times X_2 - 1,903 \times X_3 - 1,049 \times X_4 + 1,044 \times X_5 + 0,354 \times X_6 + 0,258 \times X_7 + 0,132 \times X_8 - 0,054 \times X_9;$$

$$- \Pi_{(\text{недоц.})} = 17,684 + 3,024 \times X_1 + 2,265 \times X_2 - 1,836 \times X_3 - 1,870 \times X_4 + 1,143 \times X_5 + 0,435 \times X_6 + 0,257 \times X_7 + 0,153 \times X_8 - 0,053 \times X_9,$$

де Π — величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює доцільність оперативного втручання щодо НЕК; X_1 — рентгенологічно — пневмоперитонеум та (або) пневматоз кишкової стінки (1 — так, 0 — ні); X_2 — на УЗД гідро- та (або) пневмоперитонеум (1 — так, 0 — ні); X_3 — патологія судин пуповини, плаценти; X_4 — оцінка за шкалою Апгар, балів; X_5 — дані БІС відхиляються від норми на 50 % і більше (1 — так, 0 — ні); X_6 — термін гестації, тиж.; X_7 — зниження перистальтичних шумів кишечника; X_8 — відсутній самостійний стул; X_9 — вага тіла при народженні, г.

У випадку перебільшення одного із прогностичних індексів роблять відповідне прогностичне заключення — доцільність чи недоцільність оперативного втручання.

Для використання результатів дослідження з метою стратифікації ризику розвитку ускладнень (і таким чином оцінки ефективності оперативного втручання щодо НЕК у новонароджених) за клінічними

ознаками розподілено показники інформативності та їх прогностичного значення (табл. 6.5).

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей.

Таблиця 6.5

Ранговий розподіл, прогностичне значення та інформативність клініко-анамнестичних ознак у новонароджених дітей з некротичним ентероколітом

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	p	Інформативність критерія (біт)	Прогностичне значення (пат)	Сила впливу (%)
1	Пневматоз стінки кишечника	ні	<0,01	0,404	-8,9	38
		так		1,137	+9,5	
2	Пневмо та (або) гідроперитонеум	ні	<0,01	3,190	-3,7	36
		так		0,117	+4,5	
3	Статичні розширені петлі кишечника	ні	<0,01	2,204	-8,0	30
		так		2,138	+2,7	
4	Відхилення даних БІС від норми на 50% і більше	ні	<0,01	0,520	-4,0	29
		так		1,137	+10,0	
5	Потовщення стінки кишечника	ні	<0,01	0,778	-5,2	26
		так		0,267	+6,0	
6	Газ в системі портальної вени	ні	<0,01	0,097	-5,4	22
		так		0,136	+7,2	
7	Ознаки обструкції кишок	ні	<0,05	0,592	-1,8	19
		так		0,506	+1,6	
8	Важкий метаболічний ацидоз	ні	<0,05	0,354	+1,2	18
		так		0,254	+1,9	
9	Позитивний бактері- альний посів крові	ні	<0,05	0,131	-3,3	16
10	Тяжка тромбоцитопенія	ні	<0,10	0,262	-2,9	10
		так		0,009	+0,9	

Продовження табл. 6.5

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	p	Інформативність критерія (біт)	Прогностичне значення (пат)	Сила впливу (%)
11	Гіпонатріємія	ні	<0,10	0,262	-2,9	8
		так		0,135	+1,4	
12	Нейтропенія	ні	<0,10	0,262	-2,9	6
		так		0,317	+3,4	
13	Зсув лейкограми вліво	ні	<0,05	0,084	-0,8	5
		так		0,015	+1,1	
14	Артеріальна гіпотензія	ні	<0,05	0,070	-1,2	3
		так		0,083	+2,2	
15	Патологія судин пуповини, плаценти	ні	<0,05	0,052	-1,0	2
		так		0,494	+3,8	

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти (табл. 6.6) і шкалу оцінки результату прогнозування.

Таблиця 6.6

**Прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу після
встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей**

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	Прогностичне значення (пат)
1	Пневматоз стінки кишечника	ні	-8,9
		так	+9,5
2	Пневмо та (або) гідроперитонеум	ні	-3,7
		так	+4,5
3	Статичні розширені петлі кишечника	ні	-8,0
		так	+2,7
4	Відхилення даних БІС від норми на 50% і більше	ні	-4,0
		так	+10,0

Продовження табл. 6.6

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	Прогностичне значення (паг)
5	Потовщення стінки кишечника	ні	-5,2
		так	+6,0
6	Газ в системі портальної вени	ні	-5,4
		так	+7,2
7	Ознаки обструкції кишок	ні	-1,8
		так	+1,6
8	Важкий метаболічний ацидоз	ні	-1,2
		так	+1,9
9	Позитивний бакт. посів крові	ні	-3,3
		так	+7,3
10	Тяжка тромбоцитопенія	ні	-2,9
		так	+0,9
11	Гіпонатріємія	ні	-2,9
		так	+1,4
12	Нейтропенія	ні	-2,9
		так	+3,4
13	Зсув лейкограми вліво	ні	-0,8
		так	+1,1
14	Артеріальна гіпотензія	ні	-1,2
		так	+2,2
15	Патологія судин пуповини, плаценти	ні	-1,0
		так	+3,8

За кожною клінічною ознакою визначали її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають. Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез склала 12,8 (≈ 13), що визначено згідно формулі $10 \cdot \log((1-\alpha)/\beta)$, де α — припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного результату, її було обрано 0,05); β — припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного результату, її також було обрано на рівні 0,05).

По досягненню порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику:

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -12,8, ризик подальшого негативного виходу після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей мінімальний;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -12,8 і нижча +12,8, ризик подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей невизначений;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища, ніж 12,8, ризик подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей високий.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінки ризику подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей проведено шляхом динамічного спостереження за пацієнтами.

За фактичного негативного результату його ризик оцінений як високий у 89,7 % випадків, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1 випадку (2,6 %), що є клінічно допустимим (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Результати розрахунків за протоколом оцінки ризику подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей порівняно з даними фактичного спостереження

Фактичний негативний результат	Прогностична оцінка ризику						ВСЬОГО	
	Мінімальний		Невизначений		Високий			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Так	1	2,6	3	7,7	35	89,7	39	100
Ні	8	14,5	5	9,1	42	76,4	55	100
ВСЬОГО	9	9,6	8	8,5	77	81,9	94	100

Застосування пропонованого способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1 (високий ризик): $9,5+4,5=14,0$. За першими 2 факторами досягнуто значення вище порогового, прогностичне заключення — високий ризик подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей.

Приклад 2 (низький ризик): $-8,9+(-3,7)+(-8,0)=-20,2$. За першими 3 факторами досягнуто порогове значення, прогностичне заключення — низький ризик подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей.

Приклад 3 (невизначений ризик): $(-8,9)+(-3,7)+2,7+10,0+(-5,2)+(-5,4)+(-1,8)+1,2+7,3+0,9+1,4+3,4+1,1+2,2+3,8=9$. Питання протоколу вичерпано, порогове значення не досягнуто, прогностичне заключення — ризик подальшого негативного результату після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей не визначений.

Загальна клінічна ефективність запропонованих математичних алгоритмів для прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у дітей різного гестаційного віку має хороші операційні характеристики: специфічність— 76,4 %; чутливість— 89,7 %; прогностична цінність позитивного результату — 72,9 %; прогностична цінність негативного результату — 91,3 %.

6.2 Алгоритм дій лікаря-хірурга при виявленні некротичного ентероколіту у новонародженої дитини

Некротичний ентероколіт — мультидисциплінарне захворювання, що потребує скоординованих чітких діагностично-лікувальних комплексних заходів від неонатолога, дитячого хірурга та лікаря відділення інтенсивної терапії, та їхньої взаємодії на етапах надання лікувальної допомоги пацієнтам з НЕК. Враховуючи, що основною метою даного дослідження є рання діагностика незворотніх змін кишкової стінки та визначення показань до оперативного лікування з метою зменшення негативних результатів

лікування НЕК нами запропоновано алгоритм надання допомоги пацієнтам з НЕК на основі власних досліджень (рис. 6.3).

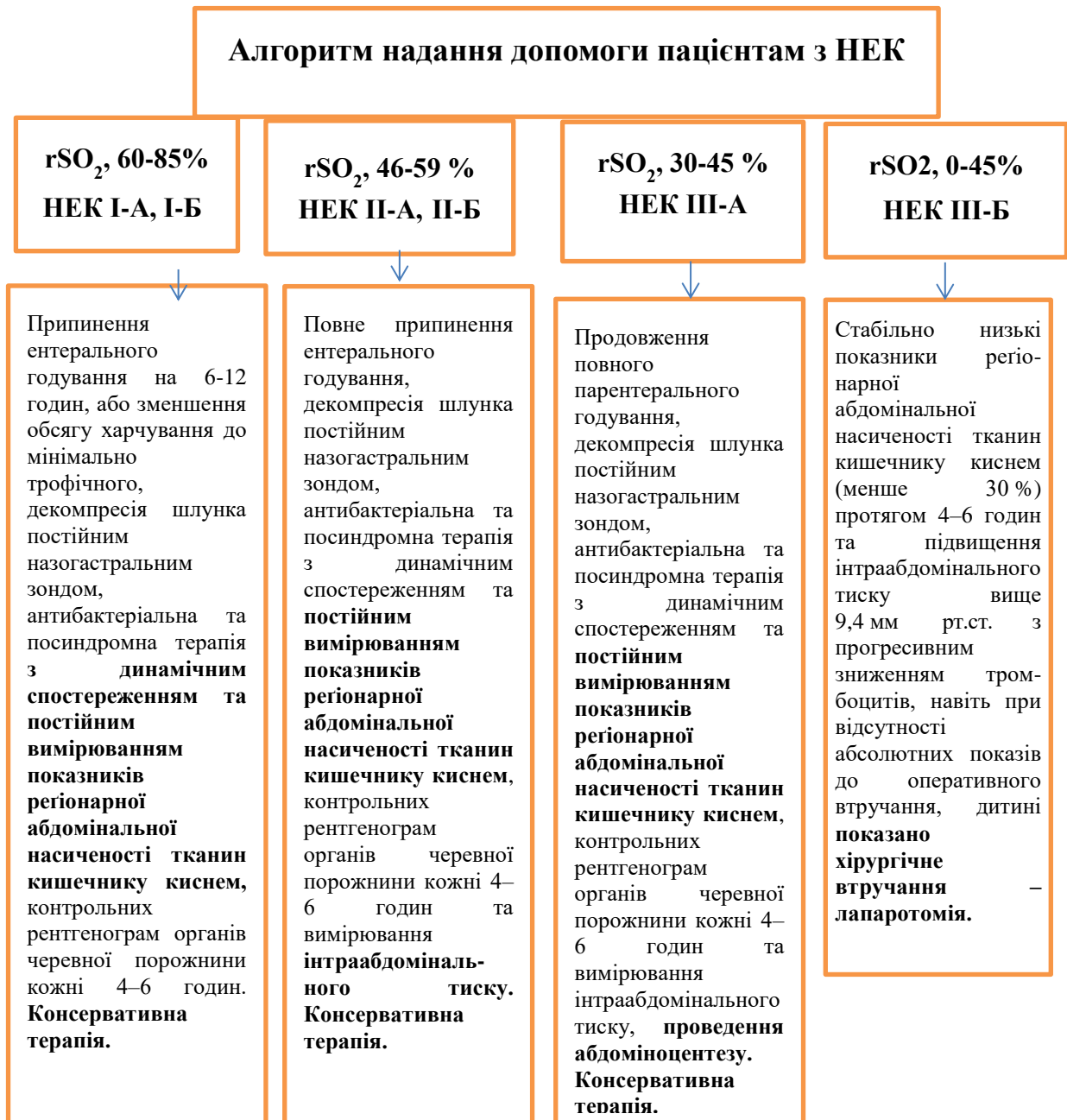


Рисунок 6.3 Алгоритм допомоги новонародженому з некротичним ентероколітом

Діагностичний алгоритм передбачає оцінку важкості стану дитини з ймовірним НЕК та при його розгорнутих клінічних проявах на основі стандартних методів дослідження та виявлення ранньої клінічної симптоматики на основі розроблених нами показників регіонарної насиченості тканин кишечника киснем та вимірювання інтра-абдомінального

тиску, що дозволяє диференційовано визначати ефективність консервативної терапії, визначати строки консервативного лікування та контролювати ефективність передопераційної підготовки, прогнозувати ступінь ушкодження кишкової стінки та визначати показання для проведення оперативного лікування [155,156].

У пацієнтів з пренатальними факторами ризику НЕК, інтолерантністю до ентерального годування або при появі перших ознак НЕК, поряд з виконанням загальноклінічних досліджень, виконувати вимірювання регіонарної насиченості тканин кишечника киснем, а при прогресуванні НЕК — вимірювання інтра-абдомінального тиску. При зниженні показників регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем у пацієнтів менше 60 % протягом 6 годин поспіль на фоні клінічних проявів порушення функції ШКТ та лейкоцитозу необхідно переводити дитину до спеціалізованого дитячого хірургічного відділення для динамічного спостереження.

При виявленні у пацієнта клінічних, рентгенологічних, ультразвукових та лабораторних ознак НЕК II стадії, дитині проводиться консервативна терапія за загальноприйнятими методами: припинення ентерального годування, декомпресія шлунка постійним назогастральним зондом, антибактеріальна та посиндромна терапія з динамічним спостереженням та постійним вимірюванням показників регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем, контрольних рентгенограм органів черевної порожнини кожні 4–6 годин та вимірювання інтраабдомінального тиску.

Прогресування симптомів НЕК або діагностування у пацієнта НЕК III В стадії, стабільно низькі показники регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем (менше 30 %) протягом 4–6 годин та підвищення інтраабдомінального тиску вище 9,4 мм рт. ст. з прогресивним зниженням тромбоцитів, навіть при відсутності абсолютних показників до оперативного втручання, дитині показано хірургічне втручання. При проведенні передопераційної підготовки у пацієнтів з дренованою черевною

порожниною продовжується вимірюванням показників регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем та інтраабдомінального тиску. Якщо показники регіонарної абдомінальної насиченості тканин кишечника киснем в період передопераційної підготовки в динаміці протягом 4 годин менше 30 %, а інтраабдомінальний тиск підвищується вище 9,4 мм рт. ст., дитині показано оперативне втручання навіть при тяжкому загальному стані і неефективності передопераційної підготовки [155-157].

Використання вимірювання регіонарної абдомінальної насиченості тканин киснем дозволяє неінвазивно в режимі реального часу визначати порушення кровообігу у стінці кишечника на ранніх стадіях розвитку НЕК та визначати ступінь і розповсюдженість ішемічного ураження кишечника при прогресуючому перебігу НЕК. Це робить можливим на ранніх стадіях розвитку ускладнених форм НЕК, в комплексному обстеженні таких пацієнтів, обґрунтувати показання до оперативного втручання та зменшити кількість післяоперативних ускладнень.

Лікування неускладнених форм НЕК стандартизоване та включає в себе: відміну ентерального годування, постійну декомпресію шлунку зондом, парентеральне годування, антибіотикотерапію, посиндромну терапію та динамічне спостереження хірургом. Лікування ускладнених форм НЕК переважно хірургічне. Результати лікування залежать від багатьох факторів, серед яких велику роль мають: ступінь незрілості оболонок кишечника, незрілість імунної системи дитини та її неадекватна надмірна продукція медіаторів запалення на колонізацію та транслокацію мікроорганізмів до кишечника з розвитком некерованої імунної відповіді та запально-некротичного пошкодження кишечника, подальше розповсюдження та глибина запально-некротичних змін кишечника, а також наявність супутньої патології, тривалість передопераційної підготовки, строки та методи оперативного втручання. В деяких випадках, при дотриманні стандартів надання спеціалізованої допомоги дітям з НЕК, стан дитини прогресивно погіршується, незважаючи на проведену терапію, передопераційну

підготовку та виконання оперативного втручання, дитина помирає.

Висновки до розділу 6

1. Кількісна оцінка показників, які характеризують оксигенацію кишечника, дає можливість неінвазивно та безперервно отримувати діагностичну та прогностичну інформацію, важливу для вибору тактики ефективного лікування НЕК, узгоджуючи план лікування з комплексною оцінкою рентгенологічних та лабораторно-клінічних показників.

2. В результаті проведеного факторного аналізу встановлено 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 52,68 % варіативності показників за НЕК у новонароджених дітей. Дією двох найпотужніших факторів («морфофункціонального» і «фізикального») пояснюється 45,45 % змінності показників. Факторні оцінки за найбільш потужним «морфофункціональним фактором» з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів.

3. Розроблено дискримінантну математичну модель, яка дозволяє підвищити інформативність прогнозування доцільності оперативного лікування шляхом визначення відповідних прогностичних індексів.

4. За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей.

5. Клінічна ефективність розроблених засобів прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у дітей різного гестаційного віку характеризується: специфічністю — 76,4 %; чутливістю — 89,7 %; прогностичною цінністю позитивного результату — 72,9 %; прогностичною цінністю негативного результату — 91,3 %.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях здобувача : [42, 155].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Некротичний ентероколіт новонароджених (НЕК) — набуте загрозливе для життя запальне захворювання кишечника переважно новонароджених з гестаційним віком менше 32 тижнів, яке проявляється різними клінічними проявами пошкодження кишечника, від запалення до розвитку некрозу та перфорацій (Downard C.D., 2012, Müller M.J., 2016), і характеризується високими показниками захворюваності та смертності (Fitzgibbons S.C., 2009, Аверін В.І., 2013, Mitchel K., 2014, Samuels N., 2016, Мавропуло Т.К., 2018).

Найбільш важливими діагностичними проблемами НЕК є низька діагностична значимість клінічних, інструментальних та рентгенологічних ознак на ранніх стадіях захворювання, що є основними у діагностиці цього захворювання, відсутність адекватних біомаркерів чи діагностичних засобів, які допомагають визначити стадію захворювання, поширення ураження кишечника або диференціювати НЕК від інших клінічно схожих станів та прогнозувати його перебіг (Gilfillan M., 2017, Gephart S.M., 2018, Santos I.G.G., 2018, Мавропуло Т.К., 2018). Відсутність чітких ранніх критеріїв необоротних некротичних змін кишечника, при яких необхідно проводити оперативне втручання, робить необхідним пошук високоспецифічних та чутливих методів діагностики НЕК.

Питання строків консервативної терапії, об'єму передопераційної підготовки, строків, методів та обсягу оперативного втручання пацієнтів з ускладненими формами НЕК залишаються дискусійними серед дитячих хірургів (Иванов В.В., 2003, Kastenberg Z.J., 2013, Hull M.A., 2014, Robinson J.R., 2017). Серед дослідників триває пошук методів ранньої діагностики необоротних некротичних змін у кишечнику новонароджених з НЕК, що дозволить виконання оперативного лікування до розвитку перфорації кишечника (Горбатюк О.М., 2013, Переяслов А. А., 2017, Eaton S., 2017).

Враховуючи вищевикладене, метою даного дослідження стало покращення результатів лікування некротичного ентероколіту у

новонароджених шляхом удосконалення методів ранньої діагностики захворювання на основі комплексних клініко-інструментальних досліджень та удосконалення алгоритму визначення показань до оперативного втручання.

Для вирішення поставлених завдань проведено аналіз даних обстеження та лікування 146 новонароджених з НЕК у гестаційному віці 26-36 тижнів з некротичним ентероколітом стадії I–III за класифікацією Bell в модифікації Walsh та Kliegman, які знаходилися на лікуванні у КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР» з 2012 по 2018 рр. Серед досліджених дітей було 64 (43,8 %) хлопчика і 82 (56,2 %) дівчинки.

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування було вивчено перебіг, діагностику та лікування дітей з різними стадіями НЕК, яких було розділено на дві групи:

- першу (групу порівняння), діагностика в якій виконувалася за стандартною методикою, показання для оперативного лікування виставляли після клінічного, ультразвукового, рентгенологічного підтвердження перфорації кишечника, позитивного результату лапароцентезу, кишкової непрохідності на фоні НЕК або ознак некрозу кишечника (n=52);

- другу (основну групу), діагностика в якій проводилася за розробленою власною методикою, доповнюючи використання вісцеральної спектрометрії у близько-інфрачервоному спектрі (n=94). Лікувальна тактика цих пацієнтів обиралася індивідуально та базувалася на основі запропонованого діагностично – лікувального алгоритму. Додатково була досліджена група з 15 дітей з наявністю гастро – інтестинальної клінічної симптоматики неможливості ентерального годування. Контрольну групу складала 15 здорових новонароджених без хірургічної патології.

За даними анамнезу встановлено, що даний контингент дітей мав такі особливості. Медіана гестаційного віку новонароджених становила 32 тижні, маси тіла – 2050 г, критичну оцінку за шкалою Апгар на 5-ій хвилині (3 бали)

мали 5 дітей (3,4 %), низьку (4-6 балів) – 27,4 % дітей. У 9,6 % новонароджених зафіксовані вроджені вади серця, у 17,1 % дітей – ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу, у 24,0 % – респіраторний дистрес-синдром. Маніфестація захворювання (НЕК) у більшості дітей (74,0 %) відбувалась через 11-15 діб після народження. На момент надходження до стаціонару 18,5 % дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 41,8 % – на штучному, 22,6 % – на змішаному, 17,1 % глибоко недоношених дітей з низькою масою тіла потребували парентального вигодовування.

За даними акушерського анамнезу встановлено, що загроза переривання вагітності мала місце у 16,4 % матерів, пізній токсикоз – у 15,1 %, хвороби матері під час вагітності інфекційного і неінфекційного характеру – у 25,4 %. Серед ускладнень пологової діяльності найчастіше відзначалось несвоєчасне злиття навколоплідних вод (8,9 %) і патологія плаценти та судин пуповини (3,4 %).

Маніфестація захворювання у більшості дітей (74,0 %) відбувалась через 11-15 діб після народження, медіана – 12,5 (11-14) діб. Розвиток захворювання в перші дні життя (до 5 діб) спостерігався в 6,9 % випадках, у терміни від 5 до 10 діб – у 11,6 % дітей, через 16 діб і пізніше – у 7,5 %.

На момент надходження до стаціонару лише 27 (18,5 %) дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 41,8 % – на штучному, 22,6 % – на змішаному, а 25 (17,1 %) глибоко недоношених дітей з низькою масою тіла потребували парентального вигодовування.

У клінічному аспекті чисельність ускладнених форм НЕК у новонароджених складала 28,1 % і характеризувалась тенденцією до зростання у дітей з малою та дуже малою масою тіла ($r=+0,24$; $p<0,01$). Частота ускладнених форм НЕК серед новонароджених з масою тіла 500-999 г складає 42,9 %, з масою 1000-1499 г – 66,7 %, з масою 1500-2499 г і ≥ 2500 г – 16,7 % і 21,4 % від загальної кількості пацієнтів з НЕК з відповідною масою тіла при народженні.

Незважаючи на гострий початок захворювання у більшості пацієнтів II групи, гіпертермічний синдром (t тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$) мав місце у 52,1 % дітей з неускладненим НЕК та у 73,9 % дітей з ускладненою формою НЕК ($p=0,09$).

Погіршення загального стану пацієнтів та розвиток ускладнених форм НЕК вірогідно асоціювалися з наростанням симптомів неможливості ентерального годування (синдромом ентеральної недостатності): застійною зеленню у шлунку (100 % проти 26,8 % при неускладнених формах НЕК; $p<0,001$), аускультативним ослабленням перистальтичних шумів кишечника (82,6 % і 50,7 %; $p<0,01$), здуттям (100 % і 71,8 %; $p<0,01$), болючістю (100 % і 83,1 %; $p<0,05$) та/ або напруженістю живота (100 % і 7,0 %; $p<0,001$). При цьому характер випорожнень був менш інформативним для оцінки тяжкості стану пацієнта ($p>0,05$).

Аналіз динаміки змін (Δ) окружності живота у досліджуваних пацієнтів протягом доби показав високі темпи до її збільшення відносно початкових рівнів при ускладнених формах НЕК – від $7,2 \pm 0,42$ мм через 6 годин до $10,0 \pm 0,39$ мм через 12 годин і на $17,1 \pm 0,37$ мм через 24 години спостереження ($p<0,001$), яке супроводжувалося клініко-рентгенологічною картиною НЕК III стадії.

Характерною ознакою прогресування НЕК було зниження числа тромбоцитів (тромбоцитопенія) у 69,6 % дітей та метаболічний ацидоз у 78,3 % пацієнтів – $p<0,01$ порівняно з неускладненим перебігом (1,4 % і 39,4 % відповідно). Середній рівень тромбоцитів у крові пацієнтів при ускладненому НЕК становив $70 (50-190) 10^9/л$, при неускладненому – $210 (180-240) 10^9/л$ ($p<0,001$).

Найбільш частими рентгенологічними симптомами ускладнених форм НЕК було розширення петель кишечника (100 % проти 74,6 % при неускладнених формах; $p<0,01$), виявлення пневмоперитонеуму (87,0 проти 0 %; $p<0,001$), вільної рідини в черевній порожнині (52,2 % проти 2,8 %; $p<0,001$) та неперистальтуючої статичної петлі кишечника (56,5 % проти 4,2 %; $p<0,001$). Проведення УЗД підтвердило наявність виявлених при

рентгенологічному дослідженні порушень (пневматоз стінки кишечника, ознаки обструкції кишечника, вільного повітря і рідини у черевній порожнині, зниження пневмотизації кишечника), а також дозволило неінвазивно оцінювати структуру стінки кишечника та суміжних тканин, функцію кишечника (перистальтику, кишкову перфузію), не викликаючи опромінення дітей.

Нами не отримано статистично значимих відмінностей між показниками гемодинаміки у верхній мезентеріальній артерії та у порталній вені у групах дітей з неускладненим і ускладненим НЕК ($p > 0,05$), що свідчить про низьку інформативність доплерометричного дослідження показників кровотоку у цих судинах для діагностики і контролю за прогресуванням захворювання.

Встановлено, що ішемічно-запальні процеси в стінці кишечника, які не реєструються відомими інструментальними методами дослідження на ранньому етапі, чутливі до виявлення змін кровообігу методом БІС за показником rSO_2 . При цьому критичний рівень, що визначав порушення кровотоку та пошкодження стінки кишечника, відповідав значенню $rSO_2 < 60$ %.

Встановлено, що ішемічно-запальні процеси в стінці кишечника, які не реєструються відомими інструментальними методами дослідженнями, чутливі до виявлення змін кровообігу методом БІС, за яким тривале (протягом 4-6 годин) зниження кровотоку на 50 % від референтної норми супроводжується клінічними проявами синдрому ентеральної недостатності. За даними моніторингу первинних показників абдомінальної rSO_2 впродовж 4-6 годин дослідження, у пацієнтів з неускладненими формами НЕК вони коливались від 38 % до 76 % і в середньому становили $55,1 \pm 3,2$ %, а при прогресуванні захворювання середній показник rSO_2 був у 1,6 рази меншим – $34,6 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$).

При тривалості ішемії кишкової стінки за даними БІС нижче критичних (0-30 %) понад 4–6 годин виникають незворотні зміни метаболічних процесів на тканинному та клітинному рівнях, що підтверджуються некротичними

змінами у кишечнику за даними післяопераційного морфологічного дослідження видалених ділянок кишечника. Виявлено, що показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем у новонароджених (rSO_2) мають зворотний зв'язок зі стадією НЕК ($r=-0,84$; $p<0,001$) та поширеністю ушкодження кишечника ($r=-0,68$; $p<0,01$). Водночас, короточасне зниження показників БІС не веде до незворотних змін у стінці кишечника, про що свідчить встановлення прямої кореляції між рівнем показників БІС при надходженні пацієнтів з НЕК до клініки та кінцевим результатом лікування ($r=0,63$, $p<0,01$).

Таким чином, встановлені показники вісцеральної регіонарної насиченості тканин кишечника киснем можуть бути використані для оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечника у новонароджених з НЕК, що дозволяє оптимізувати тактику лікування таких пацієнтів та прогнозувати перебіг НЕК у новонароджених.

Узагальнення результатів діагностично-прогностичного етапу для вибору тактики ефективного лікування НЕК у новонароджених дітей за допомогою факторного аналізу дозволило виділити 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 52,68 % варіативності (дисперсії) показників при НЕК. У тому числі дією двох найпотужніших факторів: «морфофункціонального» (рентгенологічні, ультрасонографічні і БІС ознаки НЕК) і «фізикального» (дані об'єктивного обстеження) пояснюється 45,45 % змінності показників (33,25 % і 12,2 % відповідно по факторах).

Прогресування НЕК до хірургічної стадії супроводжується підвищенням внутрішньочеревного тиску. Тривалість та вираженість внутрішньочеревної гіпертензії зумовлює можливість розвитку абдомінального компартмент синдрому, клінічними проявами якого є розвиток поліорганної недостатності. Розвиток поліорганної недостатності є одним з факторів ризику несприятливих результатів для одужання пацієнтів з НЕК. Як показали результати нашого дослідження, при неускладнених формах НЕК показники інтраабдомінального тиску коливались у межах від

5,3 мм рт.ст. до 7,1 мм рт.ст. (в середньому $6,1 \pm 0,15$ мм рт.ст.). При прогресуючих формах НЕК тиск збільшувався в 2-3 рази, з коливаннями від 9,4 мм рт.ст. до 24,1 мм рт.ст., в середньому – $16,5 \pm 0,77$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Отже, підвищення показників інтраабдомінальної гіпертензії є раннім симптомом прогресування НЕК.

Визначення показань до оперативного втручання у пацієнтів I (18 дітей з 52) і II (23 дитини з 94) груп базувалось на даних діагностування пневмоперитонеуму, позитивного результату лапароцентезу, що підтверджував некроз, перфорацію кишечника чи наявність перитоніту або абсцесу черевної порожнини, та клініко-рентгенологічної картини кишкової непрохідності на фоні НЕК. В II групі пацієнтів обов'язково враховувались дані БІС зі зниженням показників регіонарної абдомінальної тканинної оксигенації нижче критичних протягом 4-6 годин.

Усім пацієнтам виконано лапароцентез та дренивання черевної порожнини з метою передопераційної підготовки, тривалість якої у пацієнтів з ускладненою формою НЕК на сьогоднішній день залишається дискусійним питанням. Нами встановлено тенденцію до зростання рівня летальності при збільшенні тривалості передопераційної підготовки, особливо серед хворих I групи. Покращити та стабілізувати стан і виконати оперативне втручання вдалося у всіх 6 дітей I групи з тривалістю передопераційної підготовки 0–12 годин, і лише у 7 з 12 дітей з підготовкою понад 12 годин, з яких у пізньому післяопераційному періоді померло ще 3 дитини. Серед пацієнтів II групи оперативне лікування не проводилось у 4 дітей, з яких померло 2 дитини з тривалістю передопераційної підготовки понад 12 годин, у післяопераційному періоді померли 3 дитини.

Результати лікування укладених форм НЕК, враховуючи відмінності, важкість перебігу між пацієнтами, ступінь та розповсюдженість ураження кишечника значно варіювали та відрізнялися між собою. За даними оперативних втручань у пацієнтів обох досліджуваних груп (13 дітей з I групи і 19 – з II групи) ураження голодної кишки було у 1 (3,1 %) дитини,

здухвинної кишки – у 20 (62,5 %) дітей, тонкої та товстої кишок – у 5 (15,6 %) дітей, товстої – у 6 (18,8 %) дітей.

За результатами морфологічного аналізу, у видалених фрагментах кишечника пацієнтів I групи при гістологічному дослідженні структурних елементів стінки кишечника виявлено субтотальне гнійно-некротичне запалення, масивні розслоюючі крововиливи. У видалених фрагментах кишечника пацієнтів II групи при гістологічному дослідженні структурних елементів стінки кишечника виявлено вогнищева десквамація ворсинок, набряк, явища вогнищевого флегмонозного запалення, варикозно розширені судини підслизового шару, крововиливи та грануляції в серозному шарі.

З використанням алгоритму покрокового дискримінантного аналізу нами розроблено математичну модель, в основу якої покладено задачу підвищення інформативності прогнозування доцільності оперативного лікування шляхом визначення відповідних прогностичних індексів. З метою стратифікації ризику розвитку ускладнень (і таким чином оцінки ефективності оперативного втручання щодо НЕК у новонароджених) опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу після встановлення діагнозу НЕК у новонароджених дітей. Протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування. Клінічна ефективність запропонованих математичних алгоритмів має хороші операційні характеристики: специфічність— 76,4 %; чутливість — 89,7 %; прогностична цінність позитивного результату — 72,9 %; прогностична цінність негативного результату — 91,3 %.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження уточнено патофізіологічні механізми розвитку НЕК у новонароджених та запропоновано послідовний алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який дозволяє на ранніх стадіях діагностувати НЕК, забезпечити неінвазивний метод моніторингу його перебігу, зменшити кількість ускладнень та негативних наслідків НЕК.

ВИСНОВКИ

В дисертації розв'язано актуальне завдання дитячої хірургії — покращення результатів хірургічного лікування НЕК у новонароджених дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, прогнозування перебігу захворювання на основі комплексних клініко-інструментальних досліджень та удосконалення алгоритму визначення показань до оперативного втручання.

1. Причиною високої летальності та несприятливих результатів лікування НЕК була пізня діагностика хірургічної стадії НЕК, тривала передопераційна підготовка через важкий загальний стан таких дітей та розвиток незворотних поліорганных змін.

2. Особливістю перебігу НЕК у недоношених новонароджених є блискавичний перебіг захворювання та високий відсоток ускладнених форм НЕК. У клінічному аспекті чисельність ускладнених форм НЕК у новонароджених складала 28,1 % і характеризувалась тенденцією до зростання у дітей з малою та дуже малою масою тіла ($r=+0,24$; $p<0,01$). Частота ускладнених форм НЕК серед новонароджених з масою тіла 500-999 г складає 42,9 %, з масою 1000-1499 г – 66,7 %, з масою 1500-2499 г і ≥ 2500 г – 16,7 % і 21,4 % від загальної кількості пацієнтів з НЕК з відповідною масою тіла при народженні.

3. Порушення кровообігу у кишкової стінці та зміни її кількісно-просторової організації структурних елементів при НЕК має лавиноподібний характер. Ішемія кишкової стінки виникає при зниженні в ній кровотоку за даними БІС на 50 % від референтної норми та супроводжується клінічними проявами синдрому ентеральної недостатності.

4. При тривалості ішемії кишкової стінки за даними БІС нижче критичних (0-30 %) понад 4–6 годин виникають незворотні зміни метаболічних процесів на тканинному та клітинному рівнях, що підтверджуються некротичними змінами у кишечнику за даними

післяопераційного морфологічного дослідження видалених ділянок кишечника.

5. Клінічна ефективність розроблених засобів прогностичної оцінки важкості перебігу НЕК та оптимізації хірургічного втручання у дітей різного гестаційного віку характеризується: специфічністю — 76,4 %; чутливістю — 89,7 %; прогностичною цінністю позитивного результату — 72,9 %; прогностичною цінністю негативного результату — 91,3 %.

6. Запропонований клініко-інструментальний моніторинг важкості перебігу НЕК у новонародженої дитини дає змогу виявити ішемічні та некротичні зміни у кишечнику на ранніх стадіях. Застосування запропонованого методу ранньої діагностики ускладненого НЕК за допомогою БІС та своєчасне хірургічне втручання дозволило знизити летальність при ускладнених формах НЕК з 55,6 % до 21,7 % (на 33,9 %, $p < 0,05$) та кількість післяопераційних ускладнень з 84,6 % до 47,4 % (на 37,2 %, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ступеня та поширеності пошкодження кишечнику у новонароджених з НЕК доцільно проводити динамічне визначення показників абдомінальної регіонарної насиченості тканин кишечнику киснем, що дозволяє оптимізувати тактику лікування таких пацієнтів та прогнозувати перебіг НЕК у новонароджених.

2. У випадках зниження показників абдомінальної регіонарної насиченості тканин кишечнику киснем (rSO_2) менше 30 % (від референтних значень) і тривалості у динаміці більше 4-6 годин, необхідно проводити невідкладне хірургічне втручання для запобігання розповсюдження НЕК та зниження кількості ускладнень.

3. З метою оптимізації медичної допомоги новонародженим з НЕК рекомендовано користуватися розробленим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів, який дозволяє на ранніх стадіях діагностувати НЕК та неінвазивним чином моніторувати його перебіг, і таким чином зменшити кількість негативних наслідків НЕК.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбатюк О. М. Визначення лікувальної тактики при некротичному ентероколіті у новонароджених за даними інструментальних методів дослідження / О. М. Горбатюк, Г. В. Недавній, І. О. Стадник // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2012. - Т.2, № 3. - С.54-59.
2. Pickard S. S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease / S. S. Pickard, J. A. Feinstein, R. A. Popat // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P. 901–906.
3. Караваева С. А. Хирургическое лечение некротического энтероколита : автореф. дис. на соиск. науч. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.35 «Детская хирургия», 14.00.09 «Педиатрия» / С. А. Караева. - СПб., 2002. – 41 с.
4. Maheshwari A. Neonatal necrotizing enterocolitis / A. Maheshwari, L. Corbin, R. L. Schelonka // Research and Reports in Neonatology. – 2011.- Vol. 1, P. 39–53.
5. Мавропуло Т. К. Некротичний ентероколіт новонароджених (із засад доказової медицини) / Т. К. Мавропуло, І. О. Македонський // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2014. - Т. 4, № 3(13). - С. 116-126.
6. Gordon P. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis / P. Gordon, R. Christensen, J. Weitkamp // Review and Opinion EJ. Neonatol Res. – 2012. – V. 2 (4). – P. 145-172.
7. Gordon P. V. Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? / P. V. Gordon, R. Clark, J. R. Swanson, A. Spitzer // Journal of Perinatology. – 2014. - Vol. 34 (10). – P. 732.

8. Bolisetty S. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis / S. Bolisetty, K. Lui, J. Oei, J. Wojtulewicz // *Acta Paediatr.* - 2000. - Vol. 89. - P. 1226–1230.
9. Downard C. D. American Pediatric Surgical Association Outcomes Clinical Trials Committee / C. D. Downard, E. Renaud, S. D. St. Peter // *Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review* // *J. Paediatr. Surg.* - 2012. - Vol. 47. – P. 2111-2122.
10. Lin P. W. Necrotising enterocolitis / P. W. Lin, B. J. Stoll // *Lancet.* – 2006. - Vol. 368. – P. 1271-1283.
11. Македонський І. О. Сучасні можливості діагностики та хірургічного лікування некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* — 2015. — Т. 5, № 3. — С. 116–127.
12. Henry M. C. Necrotizing enterocolitis / M. C. Henry, R. L. Moss // *Annual Review of Medicine.* – 2009. - Vol. 60, N 1. – P. 11-24.
13. Raval M. V. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials / M. V. Raval, N. J. Hall, A. Pierro, R. L. Moss // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2013. – Vol. 22, Issue 2. – P. 117–121.
14. Hull M. A. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study / M. A. Hull, J. G. Fisher, I. M. Gutierrez [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 218(6). – P. 1148-1155. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
15. Гаймоленко С. Г. Некротический энтероколит новорожденных: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика / С. Г. Гаймоленко, С. Л. Дручкова // *Забайкальский мед. журнал.* – 2014. - Т. 1. - С. 13-22.

16. Heida F. H. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: Results from three academic referral centers / F. H. Heida, L. Stolwijk, M. H. Loos [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2017. – Vol. 52(2). – P. 273-276. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.024.
17. Gordon P. V. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? / P. V. Gordon, J. R. Swanson, B. C. MacQueen, R. D. Christensen // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41(1). – P. 7-14. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.013.
18. Santulli T.V Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. / T.V. Santulli, J.N. Schullinger, W.C. Heird, et al. // *Pediatrics.* – 1975. – Vol. – 55. P. 376–387.
19. Горбатюк О. М. Сучасна діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнень у новонароджених / О. М. Горбатюк, Т. В. Мартинюк, О. Є. Артеменко [та ін.] // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2013. – Т. 3(9). – С. 82-88.
20. Hall N. J. Necrotizing enterocolitis: Prevention, treatment, and outcome. / N. J. Hall, S. Eaton, A. Pierro // *Jpedsurg.* – 2013. – Vol. 48, N 12. - P. 2359–2367.
21. Niño D. F. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms / D. F. Niño, C. P. Sodhi, D. J. Hackam // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 13(10). – P. 590-600. doi:10.1038/nrgastro.2016.119.
22. Christensen R. D. Necrotizing enterocolitis in term infants / R. D. Christensen, D. K. Lambert, V. L. Baer, P. V. Gordon // *Clin Perinatol.* – 2013. – Vol. 40(1). – P. 69-78. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.007.

23. Elgin T. G. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis / T. G. Elgin, S. L. Kern, S. J. McElroy // *Clin. Ther.* – 2016. – Vol. 38(4). – P. 706-15. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005.
24. Pammi M. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi, J. Cope, P. I. Tarr [et al.] // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5(1). – P. 31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
25. Tax N. The influence of perinatal asphyxia on peripheral oxygenation and perfusion in neonates / N. Tax, B. Urlesberger, C. Binder [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2013. – Vol. 89. – P. 483–486.
26. Battersby C. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis / C. Battersby, N. Longford, K. Costeloe, N. Modi // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171(3). – P. 256-263. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3633.
27. P. Gordon P. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion / P. Gordon, R. Christensen, J. H. Weitkamp, A. Maheshwari // *E. J. Neonatol. Res.* – 2012. – Vol. 2(4). – P. 145-172.
28. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on / J. Neu // *Neonatology.* – 2014.– Vol. 106(4). – P. 289-295. doi: 10.1159/000365130. Epub 2014 Aug 20.
29. Samuels N. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies / N. Samuels, R. A. van de Graaf, R. C. J. de Jonge [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 105. doi: 10.1186/s12887-017-0847-3.
30. Patel R. M. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants / R. M. Patel, A.

- Knezevic, N. Shenvi [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315(9). – P. 889-897. doi: 10.1001/jama.2016.1204.
31. Мавропуло Т. К. Некротизуючий ентероколіт новонароджених – проблеми діагностики / Т. К. Мавропуло // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. – 2017. – Т. 7, № 4(26). – С. 95-101. doi:10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.17
32. Hackam D. Necrotizing Enterocolitis: Pathophysiology from a historical context / D. Hackam, M. Caplan // Semin Pediatr Surg. – 2018. – Vol. 27(1). – P. 11-18. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003.
33. Lu P. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / P. Lu, C. P. Sodhi, D. J. Hackam // Pathophysiology. – 2014. – Vol. 21(1). – P. 81-93. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
34. Gregory K. E. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation / K. E. Gregory, C. E. Deforge, K. M. Natale [et al.] // Adv. Neonatal Care. – 2011. – Vol. 11(3). – P. 155-164; 165-6. doi: 10.1097/ANC.0b013e31821baaf4.
35. Bell M. J. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging / M. J. Bell, J. L. Ternberg, R. D. Feigin // Ann Surg. – 1978. – Vol. 187, N 1. – P. 1-7.
36. Christensen R. D. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis / R. D. Christensen, S. E. Wiedmeier, V. L. Baer [et al.] // J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30(1). – P. 54-57. doi: 10.1038/jp.2009.93.
37. Walsh M. C. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria / M. C. Walsh, R. M. Kliegman // Pediatric Clinics of North America. – 1986. – Vol. 33. – P. 179–201.

38. Ситко Л. А. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных / Л. А. Ситко, А. К. Чернышов В. Н. Торопченко [та ін.] // Детская хирургия. — 2003. — Т. 6. - С. 46-48.
39. Плаксина А. Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести течения и исходов некротического энтероколита у недоношенных новорожденных / А. Н. Плаксина, Н. Н. Кузнецов, О. В. Новоселова // Вестн. Уральской мед. акад. науки. — 2007. — № 2. - С. 118-124.
40. Gephart S. M. Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis / S. M. Gephart, A. R. Spitzer, J. A. Effken [et al.] // J. Perinatol. — 2014. — Vol. 34(6). — P. 468-475. doi: 10.1038/jp.2014.37.
41. Evennett N. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis // N. Evennett, N. Alexander, M. Petrov // Jped surg. — 2009. - Vol. 44, N 11. — P. 2192-2201.
42. Македонський І. О. Визначення діагностичної цінності ранніх симптомів у прогнозуванні перебігу некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку / І. О. Македонський, С. О. Яременко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 23–30.
43. Макарова М. О. Некротичний ентероколіт: рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні методи дослідження, лапароцентез і лапароскопія / М. О. Макарова, О. В. Лятуринська, О. В. Спахі // Запорозький мед. журн. — 2015. — Т. 1 (88). — С. 111–116.
44. Хворостов И. Н. Прогнозирование течения и исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных / И. Н. Хворостов, И. Е. Смирнов, О. Н. Дамиров [и др.] // Рос. педиатр. журн. - 2014. — Т. 2. - С. 10-14.
45. Клоэрти Д. Посібник з неонатології / Д. Клоэрти, Э. Кларк. - Київ : Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. - С. 609-615.

46. Gilfillan M. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines / M. Gilfillan, V. Bhandari // *Early Hum Dev.* – 2017. – Vol. 105. – P. 25-33. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002.
47. Jones K. D. Intestinal failure following necrotizing enterocolitis: A clinical approach / K. D. Jones, L. J. Howarth // *Early Hum Dev.* – 2016. – Vol. 97. – P. 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.03.007>.
48. Pak C. Ng. Biomarkers for Prediction and Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis / C. Ng. Pak, Kathy Y. Y.Chan, Terence C. W. Poon // *Clin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 149–159.
49. Yang G. Diagnostic value of intestinal fatty-acid-binding protein in necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis / G. Yang, Y. Wang, X. Jiang // *Indian J Pediatr.* – 2016 – Vol. 83(12/13). – P. 1410-1419. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
50. Juhl S. M. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge / S. M. Juhl, M. L. Hansen, G. Fonnest [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2017. – Vol. 106(3). – P. 394-398. doi: 10.1111/apa.13541.
51. MohanKumar K. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis / K. MohanKumar, K. Namachivayam, T. T. Ho [et al.] // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41(1). – P. 52-60. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.018.
52. Battersby C. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis / C. Battersby, N. Longford, K. Costeloe, N. Modi // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171(3). – P. 256-263. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3633.

53. Maheshwari A. Immunologic and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis / A. Maheshwari // *Clin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 42(3). – P. 567-585. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.014.
54. Chu A. Necrotizing Enterocolitis: Predictive Markers and Preventive Strategies / A. Chu, J. R. Hageman, M. S. Caplan // *NeoReviews.* – 2013. – Vol. 14, N 3. – P. 113- 120.
55. Thuijls G. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. / G. Thuijls, J.P.M. Derikx, K. v. Wijck, et al. // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251(6). – P. 1174–1180.
56. Линчевский Г. Л. Некротический энтероколит новорожденных / Г. Л. Линчевский, О. К. Головкин, О. В. Воробьева // *Здоровье ребенка.* – 2007. – № 1(4). - С. 94-101.
57. Pergialiotis V. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature / V. Pergialiotis, P. Konstantopoulos, N. Karampetsou [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2016. – Vol. 65(11). – P. 847-852. doi: 10.1007/s00011-016-0963-9.
58. Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis / S. Eaton // *J. Pediatr. Surg.* – 2017. – Vol. 52(2). – P. 223-225. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.013.
59. MacQueen B. C. Elevated fecal calprotectin levels during necrotizing enterocolitis are associated with activated neutrophils extruding neutrophil extracellular traps / B. C. MacQueen, R. D. Christensen, C. C. Yost [et al.] // *J. Perinatol.* – 2016.– Vol. 36(10). – P. 862-869. doi: 10.1038/jp.2016.105.
60. Минаев С. В. Оптимизация лечебного подхода у новорожденных с некротизирующим энтероколитом. / С. В. Минаев, Е. А. Товкань, А. В. Качанов, А. В. Исаева. // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2013. - Т. 8. № 3. -С. 30-34.

61. Gephart S. M. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC / S. M. Gephart, P. V. Gordon, A. H. Penn [et al.] // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2018. – Vol. 27(1). – P. 3-10. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002.
62. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis / C. Buonomo // *Radiol. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 37. – P. 1187–1198.
63. Шаповалова В. В. Некротичний ентероколіт новонароджених: стадіювання за даними променевиx методів дослідження / В. В. Шаповалова, М. О. Бортний // *Променева діагностика, променева терапія.* – 2014. – Т. 3. – С. 31-36.
64. Kao S.C. Contrast enema diagnosis of necrotizing enterocolitis. / S.C. Kao, W.L. Smith, E.A. Franken, Y. Jr. Sato. // *Pediatr. Radiol.* – 1992. – Vol. 22. – P. 115–117.
65. Maalouf E. F. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants / E. F. Maalouf, A. Fagbemi, P. J. Duggan // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 105. – P. 510-514.
66. Faingold R. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US / R. Faingold, A. Daneman, G. Tomlinson [et al.] // *Radiology.* – 2005. – Vol. 235. – P. 587–594.
67. Kim W. Y. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis / W. Y. Kim, W. S. Kim, I. O. Kim [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2005. – Vol. 35. – P. 1056–1061.
68. Kim W. Y. Bowel sonography in necrotizing enterocolitis: histopathologic correlation in experimental studies / W. Y. Kim, I. O. Kim, W. S. Kim // *Pediatr. Radiol.* - 2005. - Vol. 35. - P. S51.
69. Miller S. F. Use of ultrasound in the detection of occult bowel perforation in neonates / S. F. Miller, J. J. Seibert, D. L. Kinder, A. R. Wilson // *J. Ultrasound Med.* – 1993. - Vol. 12. – P. 531–535.

70. Rabinowitz J. G. Changing clinical and roentgenographic patterns of necrotizing enterocolitis / J. G. Rabinowitz, R. L. Siegle // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 1976. – Vol. 126. – P. 560–566.
71. Daneman A. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC): a review of 47 cases and the literature / A. Daneman, S. Woodward, M. de Silva // *Pediatr. Radiol.* – 1978. – Vol. 7. - P. 70–77.
72. Wiswell T. E. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study / T. E. Wiswell, C. F. Robertson, T. A. Jones, D. J. Tuttle // *Am. J. Dis. Child.* – 1988. – Vol. 142. – P. 532-535.
73. Santulli T.V Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. / T.V. Santulli, J.N. Schullinger, W.C. Heird, et al. // *Pediatrics.* – 1975. – Vol. – 55. P. 376–387.
74. Leonidas J. C. Critical evaluation of the roentgen signs of neonatal necrotizing enterocolitis / J. C. Leonidas, R. T. Hall, R. A. Amoury // *Ann. Radiol.* – 1976. – Vol. 19. – P. 123–132.
75. Deeg K. H. Doppler sonographic detection of increased flow velocities in the celiac trunk and superior mesenteric artery in infants with necrotizing enterocolitis / K. H. Deeg, T. Rupprecht, E. Schmid // *Pediatr. Radiol.* – 1993. – Vol. 23. – P. 578-582.
76. Moss R. L. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation / R. L. Moss, R. A. Dimmitt, D. C. Barnhart [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2225-2234.
77. Seibert J. J. The telltale triangle: use of the supine cross table lateral radiograph of the abdomen in early detection of pneumoperitoneum / J. J. Seibert, L. S. Parvey // *Pediatr. Radiol.* – 1977. – Vol. 5. – P. 209–210.
78. Muchantef K. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes /

- K. Muchantef, M. Epelman, K. Darge [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1444-52.
79. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis / B. Bohnhorst // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2013. – Vol. 98, N 5. - P. F445-F450.
80. Staryszak J. Usefulness of Ultrasound Examinations in the Diagnostics of Necrotizing Enterocolitis / J. Staryszak, J. Stopa, I. Kucharska - Miąsik // *Pol. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 80. – P. 1-9.
81. Muchantef K. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes / K. Muchantef, M. Epelman, K. Darge [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2013. - Vol. 43, N 11. – P. 1444–1452.
82. Shebrya N. H. Abdominal ultrasonography in preterm necrotizing enterocolitis. Is it superior to plain radiography? / N. H. Shebrya, S. K. Amin, M. A. Shinnawy, S. S. Imam // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* – 2012. – Vol. 43. – P. 457–463.
83. Sharma R. A. Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future / R. A. Sharma, M. L. Hudak // *Clin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 40, N 1. – P. 27–51.
84. Cerbo R. M. Cerebral and somatic rSO₂ in sick preterm infants / R. M. Cerbo, R. Cabano, A. Di Comite // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25. - P. 89-92.
85. Gay A. N. Near-Infrared Spectroscopy Measurement of Abdominal Tissue Oxygenation is a Useful Indicator of Intestinal Blood Flow and Necrotizing Enterocolitis in Premature Piglets // A. N. Gay, D. A. Lazar, B. Stoll [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46, N 6. - P. 1034–1040.

86. Sood B. G. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates / B. G. Sood, K. McLaughlin, J. Cortez // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 20(3). – P. 164–172.
87. Evans K. M. Investigating the Role of Near-Infrared Spectroscopy in Neonatal Medicine / K. M. Evans, L. B. Rubarth // *Neonatal Network*. – 2017. – Vol. 36(4). – P. 189–195. doi:10.1891/0730-0832.36.4.189
88. Höller N. Peripheral Muscle Near-Infrared Spectroscopy in Neonates: Ready for Clinical Use? / N. Höller, B. Urlesberger, L. Mileder [et al.] // *A Systematic Qualitative Review of the Literature. Neonatology*. – 2015. – Vol. 108(4). – P. 233–245. doi:10.1159/000433515
89. Hanson S. J. Effect of volume resuscitation on regional perfusion in dehydrated pediatric patients as measured by two-site near-infrared spectroscopy / S. J. Hanson, R. J. Berens, P. L. Havens [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care*. – 2009. – Vol. 25. – P. 150–153.
90. Tax N. The influence of perinatal asphyxia on peripheral oxygenation and perfusion in neonates / N. Tax, B. Urlesberger, C. Binder [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2013. – Vol. 89. – P. 483–486.
91. Рогаткин Д. А. Физические основы оптической оксиметрии / Д. А. Рогаткин // *Мед. физика*. – 2012. – Т. 2. – С. 97–114.
92. Scheeren T. W. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications / T. W. Scheeren, P. Schober, L. A. Schwarte // *J. Clin. Monit. Comput.* – 2012. – Vol. 26. – P. 279-87.
93. Engelhardt B. Use of near-infrared spectroscopy in the management of patients in neonatal intensive care units – an example of implementation of a new technology [Internet] / B. Engelhardt, M. Gillam-Krakauer // *Infrared Spectroscopy–Life and Biomedical Sciences* / ed. Th. Theophanides. – 2012.

- P. 5-24. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/36038> doi: 10.5772/37994.
94. Petrova A. Regional tissue oxygenation in association with duration of hypoxaemia and haemodynamic variability in preterm neonates / A. Petrova, R. Mehta // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2010. – Vol. 95(3). – P. F213–F219.
95. Choi J. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-infrared spectroscopy approach / J. Choi, M. Wolf, V. Toronov [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2004. – Vol. 9(1). – P. 221–229.
96. Balegar K. K. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants / K. K. Balegar, M. J. Stark, N. Briggs, C. C. Andersen // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 164(3). – P. 475–480.
97. Fortune P. M. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates / P. M. Fortune, M. Wagstaff, A. J. Petros // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27(8). – P. 1401–1407.
98. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? / G. Greisen // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 11(6). – P. 498–502.
99. Baenziger O. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy - a parameter for monitoring tissue oxygenation? / O. Baenziger, M. Keel, H. U. Bucher, M. Wolf // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 645. – P. 161–166.
100. Akotia D. H. Relationship between near-infrared spectroscopy and transabdominal ultrasonography: noninvasive monitoring of intestinal function in neonates / D. H. Akotia, J. T. Durham, K. M. Arnell [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 61-68.

101. Naulaers G. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets / G. Naulaers, B. Meyns, M. Miserez [et al.] // *Neonatology*. – 2007. – Vol. 92(2). – P. 120–126.
102. Wardle S. P. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates / S. P. Wardle, C. W. Yoxall, A. M. Weindling // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20(2). – P. 272–279.
103. Victor S. Relationship between blood pressure, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction, and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants / S. Victor, A. G. Marson, R. E. Appleton [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 59(2). – P. 314–319.
104. Victor S. Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth / S. Victor, R. E. Appleton, M. Beirne [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 58(3). – P. 579–585.
105. Vanderhaegen J. Use of the liver tissue oxygenation index as a noninvasive parameter of intestinal ischemia in rabbits / J. Vanderhaegen, G. Naulaers, H. Devlieger [et al.] // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31(12). – P. 2359–2362.
106. Bailey S. M. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio (SCOR) values in healthy term infants as measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) / S. M. Bailey, K. D. Hendricks-Munoz, P. Mally // *Pediatr. Surg. Int.* – 2013. – Vol. 29(6). – P. 591–595.
107. Fortune P. M. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates / P. M. Fortune, M. Wagstaff, A. J. Petros // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27, N 8. – P. 1401–1407.

108. McNeill S. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants / S. McNeill // *J. Perinatol.* - 2011. - Vol. 31, N 1. - P. 51–57.
109. Braski K. Splanchnic-Cerebral Oxygenation Ratio Decreases during Enteral Feedings in Anemic Preterm Infants: Observations under Near-Infrared Spectroscopy / K. Braski, K. Weaver-Lewis, M. Loertscher [et al.] // *Neonatology.* - 2017. – Vol. 113(1). – P. 75–80. doi:10.1159/000481396
110. Cortez J. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates / J. Cortez, M. Gupta, A. Amaram [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24(4). – P. 574– 582.
111. Gillam-Krakauer M. Correlation of abdominal rSO₂ with superior mesenteric artery velocities in preterm infants / M. Gillam-Krakauer, C. M. Cochran, J. C. Slaughter [et al.] // *J Perinatol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 609–612.
112. Zabaneh R. N. Mesenteric oxygen saturations in premature twins with and without necrotizing enterocolitis / R. N. Zabaneh, J. P. Cleary, C. A. Lieber // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 12(6). – P. 404– 406.
113. Hanson S. J. Effect of volume resuscitation on regional perfusion in dehydrated pediatric patients as measured by two-site near-infrared spectroscopy / S. J. Hanson, R. J. Berens, P. L. Havens [et al.] // *Pediatr Emerg Care.* – 2009. –Vol. 25. - P. 150–3.
114. Dave V. Splanchnic tissue oxygenation, but not brain tissue oxygenation, increases after feeds in stable preterm neonates tolerating full bolus orogastric feeding / V. Dave, L. P. Brion, D. E. Campbell [et al.] // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 213–218.
115. Sood B. G. Near infrared spectroscopy as a biomarker for necrotizing enterocolitis following red blood cell transfusion / B. G. Sood, J. Cortez, K.

- L. McLaughlin [et al.] // *J. Near InfraRed Spectrosc.* – 2014. – Vol. 22(6). – P. 375-88.
116. DeWitt A. G. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery / A. G. DeWitt, J. R. Charpie, J. E. Donohue [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2014. - Vol. 35(7). – P. 1286–1294.
117. Evans K. M. Investigating the Role of Near-Infrared Spectroscopy in Neonatal Medicine / K. M. Evans, L. B. Rubarth // *Neonatal Network.* - 2017. 36(4). – P. 189–195. doi:10.1891/0730-0832.36.4.189
118. Balegar K. K. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants / K. K. Balegar // *J. Pediatr.* 2014. - Vol. 164, N 3. - P. 475–480.
119. Kastenberg Z. J. The surgical management of necrotizing enterocolitis / Z. J. Kastenberg, K. G. Sylvester // *Clin Perinatol.* – 2013. – Vol. 40(1). – P. 135-48. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.011.
120. Gephart S. M. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC / S. M. Gephart, P. V. Gordon, A. H. Penn [et al.] // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2018. – Vol. 27(1). – P. 3-10. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002.
121. Yee W. H. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants / W. H. Yee, A. S. Soraisham, V. S. Shah [et al.] // *Pediatrics* [Internet]. – 2012. – Vol. 129(2). – P. e298304. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/e298> doi: 10.1542/peds.2011-2022.
122. Dicken B. J. Medical management of motility disorders in patients with intestinal failure: a focus on necrotizing enterocolitis, gastroschisis, and intestinal atresia / B. J. Dicken, C. Sergi, F. J. Rescorla [et al.] // *J. Pediatr*

- Surg. – 2011. – Vol. 46(8). – P. 1618-30.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.04.002>.
123. Robinson J. R. Surgical necrotizing enterocolitis / J. R. Robinson, E. J. Rellinger, L.D. Hatch [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2017. – Vol. 41(1). – P. 70-79. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.020.
124. Переяслов А.А. Первинний анастомоз у лікуванні новонароджених з некротичним ентероколітом / А. А. Переяслов, О. Я. Борис, К. В. Шахов // *Хірургія дитячого віку.* – 2015. – № 3/4. – С. 7-10.
125. Македонський І. О. Наш досвід лікувань новонароджених з вадами розвитку та захворюваннями кишечного тракту / І. О. Македонський, Ю. О. Яременко, Л. С. Самоваров, С. О. Яременко // *Медичні перспективи.* — 2011. — Т. 16, № 2, ч. 2. — С. 19–21.
126. Smith J. What Role Does Laparoscopy Play in the Diagnosis and Immediate Treatment of Infants with Necrotizing Enterocolitis? / J. Smith, M. Thyoka. // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* - 2013. – Vol. 23(4). – P. 397-401.
127. Numanoglu A. Necrotizing enterocolitis: Early conventional and fluorescein laparoscopic assessment/ / A. Numanoglu, J.W. Alastair Millar. // *jpedsurg.* - 2010. – Vol. 46 (2). - P. 348–351.
128. Pierro A. Laparoscopy assists surgical decision making in infants with necrotizing enterocolitis. / A. Pierro, N. Hall, A. Ade-Ajayi, J. Curry, E.M. Kiely . // *jpedsurg.* - 2004. – Vol. 39 (6). - P. 902–906.
129. Макарова М. О. Некротичний ентероколіт: рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні методи дослідження, лапароцентез і лапароскопія. / М. О. Макарова, О. В. Лятуринська, О. В. Спахі. // *Запорозький медичинський журнал.* – 2015. – Т. 1 (88). – С. 111–116.

130. Ein S.H. Peritoneal drainage under local anaesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. / S.H. Ein, D.G. Marshal, D. Girvan. // *J. Pediatr. Surg.* – 1977. – Vol. 12. – P. 963- 967).
131. Rao S.C. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants / S.C. Rao, L. Basani, K. Simmer, N. Samnakay, G. Deshpande // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2011. - Vol. 6. CD006182.
132. Rees C.M. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel. / C.M. Rees, S. Eaton, A.K. Khoo, E.M. Kiely. // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 45(2). – P.324-328.
133. Sharma R. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future, R. Sharma. / M. L. Hudak. // *Clin. Perinatol.* – 2013. - 40(1). Vol. 27–51.
134. Robinson J. R. Surgical necrotizing enterocolitis / J. R. Robinson, E. J. Rellinger, L. D. Hatch [et al.] // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41(1). – P. 70-9. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.020.
135. Прахин Е.И. особенности диагностики и лечения некротического энтероколита у детей. / Е.И. Прахин, А.П. Колесниченко, В.А. Юрчук, Э.В. Портнягина, П.А. Ресницкий. // *российский педиатрический журнал.* – 2010. – Т. 3. - С. 58-60.
136. Mayer O. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants / O. Mayer, J. A. Kerner // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22(1). – P. 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.08.001>.
137. Иванов В.В. Оперативная тактика при лечении энтероколита у новорожденных. / В.В. Иванов, В.П. Чевжик, Е.А. Черпалюк. // *Детская хирургия.* - 2003. – Т. 6. - С. 25-27.

138. Hall N.J. Necrotizing enterocolitis: Prevention, treatment, and outcome. / N.J. Hall, S. Eaton, A. Pierro. // *Jped surg.* – 2013. – Vol. 48 (12). P. 2359–2367.
139. Blejter J. Intestinal stenting in preterm, very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and multiple perforations. / J. Blejter, F. Millan, J. Gimenez, A. Martinez, D. Giambini. // *J.Ped. Surg.* - 2008. – Vol. 43 (7). - P. 1358–1360.
140. Македонський І. О. Диференційний підхід до стомування кишечника у новонароджених з некротичним ентероколітом і вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, ускладнення кишкових стом / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров [та ін.] // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 57–64.
141. O'Connor A. High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis / A.O'Connor, R.S.Sawin // *Arch. Surg.*– 1998.-Vol.133, №8.-P.875-880.
142. Морозов Д. А. Синдром интраабдоминальной гипертензии у детей / Д. А. Морозов, О. Л. Морозова, И. А. Будник [и др.] // *Новости хирургии.* – 2017. – Т. 25. – № 6. – С. 621-631.
143. Смирнов А.Н. Кишечные стомы у детей: сопутствующие проблемы и пути их решения / А.Н.Смирнов, А.Ф.Дронов, В.В.Холостова, А.Г.Маннанов, Е.Ю. Ермоленко // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2013. - Том III, № 4. – С. 71-82.
144. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312с.
145. Wald A. *Sequential analysis* / A. Wald. — N.Y., 1947. — 212 p.

146. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Ленинград : Медицина, 1978. — 294 с.
147. Генкин А. А. Биологические аспекты кибернетики / А. А. Генкин. — Москва, 1962. — С. 231–233.
148. Коринко Р. О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р. О. Коринко. — СПб. : Наука, 2001. — 420 с.
149. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — Москва : Практическая медицина, 2011. — 480 с.
150. Чубенко А.В. Статистика в науке и бизнесе / А.В. Чубенко, П.Н. Бабич, С..Н. Лапач. - К.: МОРИОН, 2002. — 640 с.
151. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт у новонароджених / І. О. Македонський, В. І. Сушко, Л. С. Самоваров, Яременко С.О. [та ін.] // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, ч. 2. — С. 62–64.
152. Македонський І. О. Кишкова недостатність у немовлят з некротизуючим ентероколітом / І. О. Македонський, Т. К. Мавропуло // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2018. — Т. 8, № 2(28). — С. 111-118. doi:10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.17
153. Некротичний ентероколіт новонароджених (аналіз 188 випадків) / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров [та ін.] // Медичні перспективи — 2013. — Т. 18, № 3, ч. 2. — С. 139–142.
154. Македонський І. О. Можливості інструментальних методів дослідження у діагностиці некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов // XXIII з'їзд хірургів України : матеріали з'їзду, м. Київ, 21–23 жовт. 2015 р. — Київ, 2015. — С. 445–446.

155. Македонский И. А. Скрининговые неинвазивные методы диагностики и мониторинг течения некротизирующего энтероколита новорожденных / И. А. Македонский, С. А. Яременко // Медицинские новости. — 2018. — Т. 290, № 11. — С. 77–80.
156. Яременко С. О. Близько-інфрачервона спектроскопія у диференційній діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених, спонтанної перфорації кишечника та вродженої кишкової непрохідності / С. О. Яременко // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 144, № 2. — С. 257–260.
157. Македонський І. О. Можливості вісцеральної спектроскопії у близько-інфрачервоному діапазоні у діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 145, № 3. — С. 141–144.

ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Запорізька обласна
клінічна дитяча» ЗОР

Ю. В. Борзенко

2019р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – спосіб ранньої діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.
2. **Ким та коли запропонований** – Міністерство охорони здоров'я України, автори: Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А.
3. **Джерело інформації** – Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника (Патент на корисну модель №116688, від 25.05.2017 р., бюл. №10).
4. **Де та коли впроваджено** - КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, відділення інтенсивної терапії новонароджених, за період з 01.01.2017 р. по 01.05.2018 р.
5. **Результати застосування методу:**
 - Загальна кількість спостережень – 26:
 - позитивні (кількість спостережень) – 23.
 - невизначені (кількість спостережень) – 3.
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – неінвазійна, у режимі реального часу рання діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнених форм, збільшує точність діагностики життєздатності стінки кишечника у 2 рази, дозволяє досягти зменшення, летальності при лікуванні ускладнених форм НЕК на 22,5 %.
7. **Зауваження та пропозиції:** ефективний та неінвазійний спосіб, що може бути використаний в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Завідувач відділення анестезіології
та інтенсивної терапії
новонароджених

І.О. Анікін

«21» січня 2019р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР»

І.О. Фарафонов

«27» серпня 2019р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – спосіб ранньої діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.
2. **Ким та коли запропонований** – Міністерство охорони здоров'я України, автори: Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А.
3. **Джерело інформації** – Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника (Патент на корисну модель №116688, від 25.05.2017 р., бюл. №10).
4. **Де та коли впроваджено** - КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», відділення інтенсивної терапії новонароджених, за період з 01.02.2016 р по 01.02.2017 р.
5. **Результати застосування методу:**
 - Загальна кількість спостережень – 16:
 - позитивні (кількість спостережень) – 15.
 - невизначені (кількість спостережень) – 1.
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – неінвазивна, у режимі реального часу рання діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнених форм, збільшує точність діагностики життєздатності стінки кишечника у 2,6 разів, дозволяє досягти зменшення летальності при лікуванні ускладнених форм НЕК на 24,6 %.
7. **Зауваження та пропозиції** : ефективний та неінвазивний спосіб, що може бути використаний в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Завідувач відділення інтенсивної терапії
новонароджених

Д.Н. Сурков

«24» 06 2019р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «Дніпропетровський
обласний перинатальний центр зі
стаціонаром» ДОР»

к. мед. н.,

Л. І. Падалко

2019р.



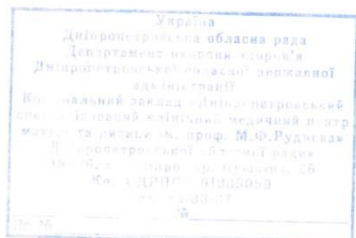
АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – спосіб ранньої діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.
2. **Ким та коли запропонований** – Міністерство охорони здоров'я України, автори: Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А.
3. **Джерело інформації** – Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника (Патент на корисну модель №116688, від 25.05.2017 р., бюл. №10).
4. **Де та коли впроваджено** - КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР», відділення інтенсивної терапії новонароджених, за період з 05.02.2016 р по 01.01.2018 р.
5. **Результати застосування методу:**
 - Загальна кількість спостережень – 22:
 - позитивні (кількість спостережень) – 19.
 - невизначені (кількість спостережень) – 3.
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – неінвазивна, у режимі реального часу рання діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнених форм, збільшує точність діагностики життєздатності стінки кишечника у 2,4 рази, дозволяє досягти зменшення, летальності при лікуванні ускладнених форм НЕК на 23,6 %.
7. **Зауваження та пропозиції** : ефективний та неінвазивний спосіб, що може бути використаний в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Завідувач відділення анестезіології
та інтенсивної терапії
новонароджених

О.Ю. Верещак

«05» лютого 2019р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР»

д. мед. н., професор
І. О. Македонський
2019р.

« 3 » 06

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – спосіб ранньої діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.
2. **Ким та коли запропонований** – Міністерство охорони здоров'я України, автори: Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А.
3. **Джерело інформації** – Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника (Патент на корисну модель №116688, від 25.05.2017 р., бюл. №10).
4. **Де та коли впроваджено** - КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР», відділення хірургічного профілю, відділення інтенсивної терапії новонароджених, за період з 01.02.2015 р по 01.01.2017 р.
5. **Результати застосування методу:**
 - Загальна кількість спостережень – 56:
 - позитивні (кількість спостережень) – 53.
 - невизначені (кількість спостережень) – 3.
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – неінвазивна, у режимі реального часу рання діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнених форм, збільшує точність діагностики життєздатності стінки кишечника у 2,8-3,2 рази, дозволяє досягти зменшення кількості післяопераційних ускладнень на 41,4 %, летальності при лікуванні ускладнених форм НЕК на 33,9 %.
7. **Зауваження та пропозиції** : ефективний та неінвазивний спосіб, що може бути використаний в умовах дитячого хірургічного відділення, відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Завідувач хірургічного відділення

Ю.О. Яременко

« 31 » 05 2019р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «Криворізький
перинатальний центр зі стаціонаром»

КМР

Н. О. Бобровник

2019р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – спосіб ранньої діагностики некротичного ентероколіту у новонароджених.
2. **Ким та коли запропонований** – Міністерство охорони здоров'я України, автори: Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А.
3. **Джерело інформації** – Македонський І.О., Яременко С.О., Романенко О.А. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника (Патент на корисну модель №116688, від 25.05.2017 р., бюл. №10).
4. **Де та коли впроваджено** - КЗ «Криворізький перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР», відділення інтенсивної терапії новонароджених, за період з 01.02.2017 р по 01.03.2018 р.
5. **Результати застосування методу:**
 - Загальна кількість спостережень – 18:
 - позитивні (кількість спостережень) – 17.
 - невизначені (кількість спостережень) – 1.
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – неінвазивна, у режимі реального часу рання діагностика некротичного ентероколіту та його ускладнених форм, збільшує точність діагностики життєздатності стінки кишечника у 2 рази, дозволяє досягти зменшення, летальності при лікуванні ускладнених форм НЕК на 18,5 %.
7. **Зауваження та пропозиції** : ефективний та неінвазивний спосіб, що може бути використаний в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Завідувач відділення анестезіології
та інтенсивної терапії
новонароджених

«04» 02 _____ 2019р.



В.В. Боровський

ДОДАТОК Б



ДОДАТОК В

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Македонський І. О. Наш досвід лікувань новонароджених з вадами розвитку та захворюваннями кишечного тракту / І. О. Македонський, Ю. О. Яременко, Л. С. Самоваров, **С. О. Яременко** // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, Ч. 2. — С. 19–21.. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
2. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт новонароджених (аналіз 188 випадків) / І. О. Македонський, **С. О. Яременко**, Л. С. Самоваров, Ю. О. Яременко, В. І. Сушко // Медичні перспективи — 2013. — Т. 18, № 3, Ч. 2. — С. 139–142. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
3. Македонський І. О. Диференційний підхід до стомування кишечника у новонароджених з некротичним ентероколітом і вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, ускладнення кишкових стом / І. О. Македонський, **С. О. Яременко**, Л. С. Самоваров, О. А. Романенко, Ю. О. Яременко // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 57–64. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
4. **Яременко С. О.** Близько-інфрачервона спектроскопія у диференційній діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених, спонтанної перфорації кишечника та вродженої кишкової непрохідності / С. О. Яременко // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 144, № 2. — 2018.— С. 257–260. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
5. Пат. № 116688, Україна, МПК А 61 В 5/00. Спосіб діагностики життєздатності стінки кишечника. Македонський І. О., **Яременко С. О.**, Романенко О. А. ; заявник і патентовласник Македонський І. О., Яременко С. О., Романенко О. А. – № u 2017100035 від 03.01.2017, опубл. 25.05.2017. Бюл. № 10. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення патенту).
6. Македонський І. О. Можливості вісцеральної спектроскопії у близько-інфрачервоному діапазоні у діагностиці некротизуючого ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, **С. О. Яременко** // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 145, № 3. — С. 141–144. (Особистий

внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

7. Македонский И. А. Скрининговые неинвазивные методы диагностики и мониторинг течения некротизирующего энтероколита новорожденных / И. А. Македонский, **С. А. Яременко** // Медицинские новости. — 2018. — Т. 290, № 11. — С. 77–80. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

8. Македонський І. О. Визначення діагностичної цінності ранніх симптомів у прогнозуванні перебігу некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку / І. О. Македонський, **С. О. Яременко** // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 23–30. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

9. Македонський І. О. Можливості інструментальних методів дослідження у діагностиці некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, С. О. Яременко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов // XXIII з'їзд хірургів України : матеріали з'їзду. — Київ, 21–23 жовтня 2015 р. — Київ, 2015. — С. 445–446. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

10. Македонський І. О. Некротичний ентероколіт у новонароджених / І. О. Македонський, В. І. Сушко, Л. С. Самоваров, О. О. Власов, Ю. О. Яременко, **С. О. Яременко** // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2, Ч. 2. — С. 62–64. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

11. Македонський І. О. Сучасні можливості діагностики та хірургічного лікування некротичного ентероколіту новонароджених / І. О. Македонський, **С. О. Яременко** // Неонаталогія, хірургія та перинатальна медицина. — 2015. — Т. 5, № 3. — С. 116–127. (Особистий внесок – огляд літератури, підготовка матеріалу до друку).